DAS PANKREASKARZINOM

Katamnestische Erhebung über 241 registrierte Fälle aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn in den Jahren 1955 - 1978

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Paul-Wilhelm Hermsen
aus Wesel

Bonn 1980

DAS PANKREASKARZINOM

Katamnestische Erhebung über 241 registrierte Fälle aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn in den Jahren 1955 - 1978

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Paul-Wilhelm Hermsen
aus Wesel

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. Michel Siedek
2. Gutachter: Privatdozent Dr. Albrecht Löffler

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
(Direktor: Professor Dr. F. Stelzner)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Meiner lieben Frau

Anette

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	7
A. Malignome des Pankreas	8
I. Literaturübersicht	8
1. Zur anatomischen Nomenklatur	8
2. Tumoren des endokrinen Systems	10
a) A-Zell-Karzinom (Glucagonom)	11
b) B-Zell-Karzinom (Insulinom)	13
c) Zollinger-Ellison-Syndrom	15
d) Verner-Morrison-Syndrom	17
3. Tumoren des exokrinen Systems	19
a) Adenokarzinom: Ätiologie und Metastasierung	19
b) Andere Malignome	22
4. Alters- und Geschlechtsverteilung	24
5. Symptomatik und Diagnostik	26
6. Therapie	34
a) Palliative Therapie	35
b) Kurative Therapie	36
c) Erfolge	40
II. Aus dem Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn: 1955 - 1978	45
1. 12-Jahres-Vergleich: 1955 - 1966 mit 1967 - 1978	45
a) Alters- und Geschlechtsverteilung	45
b) Lokalisation des Tumors	47
c) Anamnese und Befund	48
d) Therapie	50
2. Therapieresultate	56
III. Diskussion	59
IV. Zusammenfassung	66
B. Anhang	67
C. Literaturverzeichnis	73

Einleitung

Die Entzündung und das Karzinom der Bauchspeicheldrüse gehören zu den ernsthaftesten Erkrankungen des Oberbauches.
Eine für das Pankreaskarzinom typische Symptomatik kann auch bei einer chronischen Pankreatitis auftreten. Selbst die klinische Abgrenzung intra operationem ist schwierig. Eine Induration des Drüsengewebes findet sich sowohl beim Karzinom als auch bei der Entzündung, und stets ist das Pankreaskarzinom von sekundären Entzündungsvorgängen begleitet. Eine eindeutige Diagnose ist nur durch eine histopathologische Begutachtung möglich.
Eine zur ärztlichen Diagnostik führende Symptomatik setzt in der überwiegenden Zahl der Fälle erst spät ein; die meist spät gestellte Diagnose ist daher auch heute noch Hauptursache der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms. Gegenstand der mit dieser Arbeit aufgeführten Betrachtungen ist, unter dem Aspekt des Erfahrungszuwachses, die Chirurgie des Pankreaskarzinoms, wobei die Frage - kuratives oder palliatives Vorgehen - neben der Frage - Operation oder nicht - besondere Berücksichtigung finden soll.

A. Malignome des Pankreas

I. Literaturübersicht

Die Zahl der Patienten mit einem Karzinom des Pankreas scheint zuzunehmen. So berichten ANDERSSON und BERGDAHL (Schweden, 1976) von 558 Patienten im Jahre 1958 gegenüber 971 Patienten im Jahre 1968. Das entspricht einer Zunahme von 74% innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren. BROOKS und CULEBRAS (USA, 1976) berichten von einer Zunahme um 200% innerhalb von 40 Jahren. BEALL und Mitarbeiter (USA, 1970) sowie ENDERLIN und V. HUBEN (Schweiz, 1976) wissen aus entsprechenden Statistiken ähnliches zu berichten. KÜMMERLE (Deutschland, 1971) spricht ebenfalls von einer Zunahme des Pankreaskarzinoms, vertritt allerdings die Ansicht, daß die bessere diagnostische Erfassung der Pankreasgeschwülste die Hauptursache, wenn nicht gar die alleinige Ursache für ihre Zunahme ist.

1. Zur anatomischen Nomenklatur

Bauchspeicheldrüse und Leber sind die beiden großen Darmdrüsen. Im Gegensatz zu den kleinen Darmdrüsen (Gll. intestinales, Gll. duodenales) sind sie nicht diffus in die Darmwand eingebaut und stehen als autonomer Organkomplex über einen zentralen Ausführungsgang mit dem Duodenum in Verbindung. Der Ductus pancreaticus als zentraler Ausführungsgang des Pankreas durchzieht die Drüse in ihrer gesamten Länge, bevor er, in der Regel zusammen mit dem Ductus choledochus, auf der Papilla duodeni major (Ampulla Vateri) in den Zwölffingerdarm mündet. Oftmals existiert ein kleiner, zweiter Ausführungsgang, der Ductus pancreaticus accessorius, der rückläufig mit dem Hauptgang anastomosiert und auf einer eigenen Papille, der Papilla duodeni minor, in den Zwölffingerdarm mündet (VOSS-HERLINGER, 1974; WALLRAFF, 1972).
Der Pankreaskopf, die Papilla Vateri, der distale Choledochus und das angrenzende Duodenum sind Sitz der periampullären beziehungsweise peripapillären Karzinome, welche von manchen Autoren in toto als Pankreaskopfkarzinome bezeichnet werden (ENDERLIN und V. HUBEN, 1976; HEGEMANN, 1969; KÖLE und MAIER, 1970; RÖTZSCHER et al., 1975).
Tabelle 1 gibt einen Einblick in die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationsformen des vom exokrinen System der Bauchspeicheldrüse ausgehenden Adenokarzinoms.

Tab. 1: Häufigkeit des Pankreaskarzinoms

		peripapilläre Karzinome				
	Kopf	Papille	Choledochus	Duodenum	Körper und Schwanz	Diffus
ANDERSSON und BERGDAHL	102	-	-	-	-	-
ENDERLIN und V. HUBEN	215	42	14	8	14	-
FUCHSJÄGER	85	33	16	1	-	-
HERTZBERG	12	1	2	-	12	-
HINES und BURNS	115	3	2	2	14	-
KÖLE und MAIER	71	6	-	-	8	-
NAKASE et al.	1819	459	309	50	619	354
RÖTZSCHER et al.	77	8	-	-	-	-
SATO et al.	42	23	40	-	51	-
WEBSTER	75	4	4	-	17	-
Summe (4729)	2613	579	387	61	735	354
				2470		

Und zwar ist das tatsächlich am Pankreaskopf sitzende Karzinom häufiger als die Summe der restlichen peripapillären und der im Körper und Schwanz sitzenden Karzinome, einschließlich der diffusen Formen. Das Karzinom der peripapillären Region ist entsprechend häufiger als das im Körper und Schwanz der Drüse lokalisierte, und am seltensten tritt das Karzinom diffus auf.
Das wegen seiner Häufigkeit, der Schnelligkeit seiner Metastasierung und der Schwierigkeit seiner operativen Entfernung herausragende Pankreaskopfkarzinom wird deswegen zur Gruppe der peripapillären Karzinome gerechnet, da es mit diesen eine symptomatologische und therapeutische Einheit bildet (RÖTZSCHER et al., 1975; HEGEMANN, 1969). Während die Symptome des Kopf- und Schwanzkrebses, zweier Krebse, die sich am gleichen Organ entwickeln, außerordentlich unterschiedlich sind, ist das klinische Bild der periampullären Tumoren, von welchen Strukturen der duodenopankreatischen Region sie auch ausgehen, weitgehend einheitlich (KÜMMERLE, 1971). Neben einer histologischen Aufschlüsselung der Pankreaskarzinome und der daraus resultierenden Benennung ist somit auch eine sich am Sitz des Karzinoms orientierende Namensgebung wertvoll, da hiermit die Häufigkeit des Tumors, seine Progredienz, die Gefahr einer Metastasierung und seine Lagebeziehung zu den Nachbarorganen sowie seine Prognose in etwa erfaßt werden.
Wie bisher, so wird auch im folgenden, einer Empfehlung RÖTZSCHERs (1975) folgend, der Ausdruck "periampullär" vermieden, da nur etwa 40% der Menschen eine echte Ampulle besitzen (KREMER et al. zit: MILLBOURN, 1967).

2. Tumoren des endokrinen Systems

Die Langerhansschen Inseln und das insuläre Gangorgan, im ganzen auch als Inselorgan bezeichnet, bilden den endokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse. Sie sind überwiegend im Pankreasschwanz zu finden, Man unterscheidet drei verschiedene Typen von Inselzellen, die A-, B- und D-Zellen, welche neben der primären Lokalisation im Langerhansschen Zellhaufen auch disseminiert auftreten können. Ihre Granula lassen sich unterschiedlich anfärben und dienen auf diese Weise der histologischen Differenzierung. Die A-Zellen liegen vorwiegend in der Peripherie einer Langerhansschen Insel, die B- und D-Zellen überwiegend im Zentrum. Zahlenmäßig überwiegen die B-Zellen mit etwa 72-78%, ihnen folgen mit etwa 20%

die A-Zellen. Die D-Zellen sind mit 2-8% am wenigsten vertreten. Der bedeutendste Unterschied der drei Zelltypen besteht allerdings in ihrer unterschiedlichen Funktion. So bilden die A-Zellen den Insulinantagonisten Glucagon, Insulin wird von den B-Zellen gebildet, und die D-Zellen produzieren Gastrin (VOSS-HERLINGER, 1974; WALLRAFF, 1972).
Die vom Inselsystem ausgehenden Tumoren werden Inselzelltumoren genannt. Ihre Pathologie besteht weniger in der klinischen Manifestation einer unregulierten Produktion von Insulin, Glucagon, Gastrin und Serotonin, sondern mehr in ihrer Eigenschaft raumfordernd aufzutreten und ihrer Neigung zur karzinomatösen Entartung (BECKER et al., 1976). Dabei lassen sich die Insulinome wegen ihrer gesicherten kausalen Beziehung zu den anteilmäßig überragenden B-Zellen als sogenannte Insulin-produzierende Tumoren von den nicht-Insulin-produzierenden Tumoren (Tab. 2) abgrenzen.

Tab. 2: Sonderformen der endokrinen Pankreastumoren
(BECKER et al., 1976)

- Ulcerogene Tumoren: Gastrinome (Zollinger-Ellison-Adenome)
- Verner-Morrison-Adenome
- Endokrine Polyadenomatosen
- Wermer-Syndrom (multiple endokrine Adenomatose)
- Facetten-Tumoren
- Glucagonome
- Carcinoide

Im folgenden wird hauptsächlich auf die klinisch relevanten Tumorerkrankungen eingegangen werden. Es handelt sich um das Glucagonom, das Insulinom, das Zollinger-Ellison-Syndrom und das Verner-Morrison-Syndrom. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der häufigere, an sich gutartige Adenomcharakter der Tumoren lediglich von histologischem Interesse ist. Die diagnostischen Kriterien stehen im Vordergrund und sind sowohl für die adenomatöse als auch karzinomatöse Variante dieser Tumorerkrankungen typisch.

a) A-Zell-Karzinom (Glucagonom)

Obwohl die A-Zellen den zweitgrößten Anteil des Inselorgans ausmachen,

ist das Glucagonom (A-Zell-Karzinom und/oder A-Zell-Adenom) äußerst selten (BECKER et al., 1976; BEHRENDT, 1962/63; PEIPER und CREUTZFELDT, 1975; YOSHINAGA et al., 1966).

Der Insulinantagonist Glucagon führt im Falle einer Überproduktion zur Hyperglykämie durch Glykogenolyse und zur Fettsäuremobilisation durch Aktivierung der Lipase. Bei einem A-Zell-Neoplasma können damit in Abhängigkeit von der Glucagonaktivität des Tumors klinisch ähnliche Erscheinungsbilder auftreten wie beim Diabetes mellitus (YOSHINAGA et al., 1966). Doch treten eklatante hormonelle Wirkungen eines Glucagonoms in den Hintergrund, und somit ist der Tumor differentialdiagnostisch hauptsächlich von histologischem Interesse (BECKER et al., 1976). BEHRENDT (1962/63) beschreibt die histologischen Schritte, die im Falle eines zunächst ungeklärten Inselzellkarzinoms zur Differentialdiagnose A-Zell-Karzinom führten. Im Vordergrund stehen dabei die Versilberung von Schnittproben nach Gros-Schultze und nach Gomori, sowie die modifizierte Gomorifärbung mit Aldehydfuchsin und Ponceau de Xylidin nach Ferner und Runge. Die argyrophilen A-Zellen und die Tumorzellen konnten im Gegensatz zu den B-Zellen versilbert werden. In der zweiten Methode färbten sich die A-Zellen und die Tumorzellen rot, die B-Zellen blau. Dabei sind BEHRENDT und CREUTZFELDT gleicher Meinung, daß sich auch B-Zellen in Abhängigkeit ihres Funktionszustandes argyrophil verhalten können, und BEHRENDT räumt der modifizierten Gomorifärbung einen höheren diagnostischen Stellenwert ein.

PEIPER und CREUTZFELDT weisen in ihrer 1975 veröffentlichten Studie neben einer herabgesetzten Glucose-Toleranz auf ein in der Literatur häufig beschriebenes Erythema migrans ("Pemphigus foliaceus", "Necrolytic Migratory Erythema") als klinisches Leitsymptom eines Glucagonoms hin. McGAVRAN und Mitarbeiter (1966) berichten von einer an einem A-Zell-Karzinom erkrankten Patientin, bei der ein ausgeprägtes Exanthem an Händen, Füßen und Beinen auftrat. Doch sind laut PEIPER und CREUTZFELDT auch genügend Fälle ohne Hauterscheinungen beschrieben worden (s. FRIESEN et al., 1974; YOSHINAGA et al., 1966), so daß eine Überbewertung dieser Begleitumstände für die Diagnose vermieden werden sollte. Wenn das nekrolytische Erythem zusammen mit einer Stomatitis, einem leichten Diabetes, einer Anämie und Gewichtsverlust auftritt, sollten allerdings Plasmaglucagonbestimmungen durchgeführt werden. Bei mehrfach erhöhten Werten ist dann die Diagnose eines Glucagonoms sehr wahrscheinlich und nach vorheriger Coeliakographie eines Probelaparotomie indiziert (PEIPER und CREUTZFELDT, 1975).

Quantitative Stimulationstests mit Glucose, Insulin und Glucagon und radioimmunologische Tests sind erfolgreich durchgeführt worden (McGARVAN et al., 1966), und FRIESEN und Mitarbeiter (1974) sprechen allgemein den histochemischen Untersuchungsmethoden eine höhere diagnostische Qualität zu als den histologischen.

b) B-Zell-Karzinom (Insulinom)

Der normale Blutzuckergehalt des Menschen bewegt sich zwischen 60 und 100 mg% (Nüchternwert). Er kann nach kohlenhydratreicher Mahlzeit bis auf 130 mg% ansteigen (RICK, 1974). Über- und Unterkonzentrationen der Blutglucose werden als Hyperglykämie, beziehungsweise Hypoglykämie bezeichnet. Die Spontanhypoglykämie ist definiert als Folgeerscheinung eines pathologischen Hyperinsulinismus und/oder eines Ungleichgewichtes zwischen Insulinkonzentration und Substratangebot (BECKER et al., 1976). Neben der reaktiven Hypoglykämie, welche bei einem stets im Normbereich liegenden Nüchternwert als übersteigerte Reaktion normaler Inselzellen anzusehen ist, unterscheidet man physiologische Hypoglykämien bei starker muskulärer Beanspruchung oder infolge von Hunger; symptomatische Hypoglykämien bei angeborenen Kohlenhydratstoffwechselstörungen und organische Hypoglykämien (BECKER et al., 1976; NENTWICH und UNREIN, 1973). Letztgenannte sind unter anderem auf B-Zell-Neoplasmen zurückzuführen, die unabhängig vom Blutglucosespiegel Insulin freisetzen (BECKER et al , 1976).
Die organisch bedingte Spontanhypoglykämie ist Leitsymptom des Insulinoms (PEIPER und CREUTZFELDT, 1975). Beobachtet werden hypoglykämische Zustände, Blutzuckerwerte unter 50 mg% und sofortige Besserung nach intravenöser Glucosegabe - sogenannte "Whipplesche Trias" (FONKALSRUD et al., 1964; KAVLIE und WHITE, 1972; SCHLICKE und BERGHAN, 1970; TOMPKINS et al., 1967). Hypoglykämische Zustände sind durch eine Reihe charakteristischer Erscheinungsbilder (Tabelle 3 nach MEYTHALER und MÜLLER) gekennzeichnet, deren neurologische Eigenart oft Ursache für eine zunächst fehlgeleitete Behandlung ist.

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung hypoglykämischer Beschwerden und Symptome bei 193 Patienten mit Inselzelladenom (BECKER et al., 1976)

Bewußtseinsverlust	58%
Verwirrtheitszustände	54%
Schwäche und Müdigkeit	41%
Tiefes Koma	40%
Schweißausbruch	36%
Schwindelzustand und Stupor	35%
Benommenheit	30%
Sehstörungen	30%
Amnesie	28%
Klonische Krämpfe	24%
Lärmendes Benehmen	20%
Kopfschmerz	20%
Tremor	18%
Hunger	14%
Positiver Babinski	13%
Parästhesien	13%
Reizbarkeit	11%
Vorübergehende Hemiplegie	10%
Bauchschmerzen	8%
Palpitationen	3%

Als allgemein spezifisch in der Insulinom-Diagnostik sind der Hungerversuch und der Tolbutamid-Test (FONKALSRUD et al., 1964; KAVLIE und WHITE, 1972; PEIPER und CREUTZFELDT, 1975; TOMPKINS et al., 1967) anerkannt. Im Hungerversuch muß der Patient mindestens 48 Stunden nüchtern bleiben. Dabei werden mehrere Blutglucose- und Seruminsulin-Bestimmungen durchgeführt. Ein pathologisch zugunsten von Insulin verschobenes Glucose/Insulinverhältnis spricht für ein Insulinom, da funktionelle neoplastische B-Zellen unabhängig von der Glucosekonzentration Insulin produzieren. Blutzuckersenkende Reagentien, wie zum Beispiel das Sulfonamidderivat Tolbutamid, bewirken zunächst einen Insulinanstieg im Serum, in dessen Folge eine deutliche Blutglucosesenkung registriert wird. Beim Insulinom-Patienten sind beide Reaktionen verstärkt (PEIPER und CREUTZFELDT, 1975). Während der Tolbutamid-Test beim Gesunden innerhalb von

15-30 Minuten zu einem Blutzuckerabfall von 25 bis 30% des Ausgangswertes führt und eine Normalisierung nach etwa 60 Minuten erreicht ist, führt er beim Kranken zu Werten unter 30 mg%. Ein Wiederanstieg wird erst nach über drei Stunden beobachtet (BECKER et al., 1976, Abbildung 1). TOMPKINS und Mitarbeiter (1967) berichten von zehn Insulinom-Patienten mit einem deutlich erniedrigten nüchtern-Blutzuckerwert von 41 mg%. KAVLIE und WHITE (1972) berichten von ihren Erfahrungen mit radiologischen Untersuchungsmethoden und kommen zu dem Schluß, daß selbst unter Einsatz der selektiven Angiographie (Arteria mesenterica superior, Truncus coeliacus) keine nennenswerten Erfolge innerhalb ihres Patientengutes erzielt worden sind. Sie räumen allerdings ein, daß mit zunehmender Tumorgröße angiographische Methoden erfolgreich sein könnten.

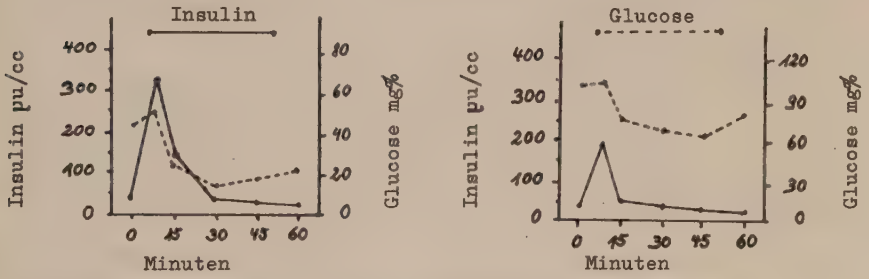


Abb. 1: Darstellung eines prä- und postoperativ durchgeführten Tolbutamid-Tests (TOMPKINS et al., 1967)

c) Zollinger-Ellison-Syndrom

1955 beschrieben ZOLLINGER und ELLISON zwei Fälle von primär unspezifischen jejunalen Ulzerationen, die zusammen mit einer bemerkenswerten Hypersekretion und Hyperazidität des Magens auftraten. Nachdem die übliche chirurgische Therapie wegen stets wiederkehrender Ulzerationen in den proximalen Dünndarmabschnitten und später im Bereich der gastroduodenalen und gastrojejunalen Anastomosen versagt hatte, wurde bei beiden Patienten der restliche Magen entfernt sowie beim zweiten Patienten zwei oberflächlich gelegene, noduläre Gewebeanteile des Pankreasschwanzes. Diese Gewebeknoten erwiesen sich nach histologischer Begutachtung als unspezifische Inselzelltumoren. Die Obduktion des postoperativ verstorbenen ersten Patienten führte zu ähnlichen Befunden; wiederum handelte es sich um unspezifische Inselzelltumoren.

Diese und weitere bereits in der Literatur beschriebenen Fälle führten zu der Vermutung, daß die Tumoren im ursächlichen Zusammenhang mit den Ulzerationen stehen könnten, und ZOLLINGER und ELLISON postulierten die Existenz eines sogenannten "ulzerogenen humoralen Faktors", der von den tumorös veränderten Inselzellen stamme. In Ergänzung zur Überlegung beider Autoren, um welche ulzerogene Substanz es sich dabei handeln könne, ist seit 1960 in voneinander unabhängigen Untersuchungen ein pankreatisches Gastrin isoliert worden, das eine 30 bis 45mal stärkere Magensalzsäureproduktion stimuliert als das im Antrum des Magens produzierte Gastrin (BECKER et al., 1976). Unklar ist dabei heute noch, welche adenomatös oder karzinomatös entarteten und hyperplastischen Inselzellen das pankreatische Gastrin produzieren. Auch die längere Zeit bestehende Vermutung, die Gastrinome hätten ihren Ursprung in den D-Zellen des Inselorgans (VASSALO et al., 1972) ist von CREUTZFELDT nicht bestätigt worden (BECKER et al., 1976).

Aus den durch ZOLLINGER und ELLISON angestrengten Überlegungen geht hervor, daß eine exzessive Magenhypersekretion, rezidivierende und therapieresistente Ulzera und nicht-Insulin-produzierende Pankreastumoren als symptomatische Trias stets auf ein Gastrinom hindeuten. Nach PEIPER und CREUTZFELDT (1975) muß der klinische Verdacht auf ein Gastrinom immer dann geäußert werden, wenn Ulzerationen, Steatorrhoe oder Diarrhoen zusammen mit einer Basalsekretion von über 15 mval HCl/h beim intakten und über 5 mval HCl/h beim resezierten Magen auftreten. Wöhrend ZOLLINGER (1975) davon ausgeht, eine Laparotomie sei dann indiziert, wenn der Serumgastrinspiegel nach Kalziumgluconat- oder Sekretinstimulation dreimal so hoch wie der Nüchternwert ist, vertreten PEIPER und CREUTZFELDT (1975) die Ansicht, daß bei einem Serumgastrinspiegel von mehr als dem 10fachen der Norm der Beweis für die Existenz eines Gastrinoms erbracht ist. ZOLLINGER bezieht dabei die klinisch bekannten Grenzfälle mit ein, bei denen alle Symptome für ein Gastrinom sprechen, der Nüchternwert des Serumgastrinspiegels sich aber zwischen normal hohen und diagnostisch tiefen Grenzen (250 bis 500 pg/ml) bewegt. Sowohl ZOLLINGER (1975) wie auch ELLISON und WILSON (1964) unterstreichen die Koexistenz des Syndroms mit einer Reihe von anderen Tumoren. ELLISON und WILSON untersuchten 260 in der Literatur registrierte Fälle von Gastrinom-Patienten und ermittelten bei 56 Patienten eine Beteiligung des Syndroms an der endokrinen Polyadenomatose. Bei 8 Patienten (3%) konnte das Syndrom als hereditäre Komponente der multiplen endokrinen Adenomatose (Wermer-Syndrom) nachgewiesen werden. VANCE

und Mitarbeiter (1968) beschreiben an einem prägnanten Beispiel die Beteiligung des von ZOLLINGER und ELLISON beschriebenen Mechanismus am Wermer-Syndrom.
Die Metastasierungsrate und somit das Vorkommen multipler Gastrinome ist gegenüber den Insulinomen bei weitem höher einzustufen. PEIPER und CREUTZFELDT (1975) äußern hierzu den Verdacht, daß die in der Literatur angegebene Malignitätsrate von 60% wesentlich zu niedrig angesetzt worden ist.

d) Verner-Morrison-Syndrom

Im Gegensatz zur ursprünglichen Annahme, das von VERNER und MORRISON im Jahre 1958, am Beispiel von neun Patienten beschriebene Krankheitsbild sei eine Sonderform des Zollinger-Ellison-Syndroms, gilt heute als gesichert, daß dem Verner-Morrison-Syndrom ein absolut autonomer pathologischer Mechanismus zugrunde liegt. Klinisch zeichnet sich das Syndrom durch wässrige Durchfälle, Hypokaliämie und Hypo-, beziehungsweise Achlorhydrie aus, weshalb neben der Bezeichnung "pankreatische Cholera" vor allem in der angelsächsischen Literatur die Synonyme "WDHH-Syndrom" oder "WDHA-Syndrom" gebräuchlich sind (BECKER et al., 1976; KRAFT et al., 1970; PEIPER und CREUTZFELDT, 1975; ZOLLINGER, 1975). Im Gegensatz zum Zollinger-Ellison-Syndrom finden sich bei der pankreatischen Cholera so gut wie nie Magen- und Darmulcera (BECKER et al., 1976; CHEARS et al., 1960; KRAFT et al., 1970; ZOLLINGER, 1975), was wegen der stark reduzierten Salzsäureproduktion einleuchtend ist; wie beim Zollinger-Ellison-Syndrom vermutet man als Entstehungsort des hormonellen, pathologischen Agens die gleichzeitig auftretenden Pankreastumoren. Die Zellart, die als Produzent des vermuteten Hormons infrage kommt, und das Hormon selbst sind nicht bekannt (BECKER et al., 1976). CHEARS und Mitarbeiter (1960) äußern den Verdacht, daß es sich um ein die Darmabsorption hemmenden Faktor handelt, der für die wässrigen Durchfälle verantwortlich ist. BECKER und Mitarbeiter (1976) und PEIPER und CREUTZFELDT (1975) halten es für wahrscheinlich, daß die Gastrin-ähnlichen Hormone "gastric-inhibitory-polypeptid" (GIP) und "vasoactive-intestinal-polypeptid" (VIP) die von den Tumoren im Überschuß produzierten Hormone sind. Zum einen kennen beide Hormone Pentagastrin-ähnliche Wirkungen, und im Tierversuch verminderten Gastrin-ähnliche Pentapeptide tatsächlich

die Absorption von Wasser und Elektrolyten im Dünndarm; zum anderen haben beide Hormone in ihrer Aminosäuresequenz Ähnlichkeiten mit Sekretin und Glucagon, womit sowohl die verminderte Magensalzsäureproduktion und die pathologische Glucose-Toleranz erklärt werden könnten. Tatsächlich wurden bereits GIP und VIP beim Verner-Morrison-Syndrom nachgewiesen (BECKER et al, 1976).

KRAFT und Mitarbeiter (1970) beobachteten bei 14 Patienten eine um das 27-fache erhöhte Kaliumausscheidung über den Stuhl (normal circa 13 mval in 24 Stunden). BECKER und Mitarbeiter (1976) berichten von einer durch SCHOENEMANN registrierten Kaliumausscheidung von 600 mval innerhalb von 24 Stunden und sehen hierin einen Grund für die im finalen Stadium beobachtete kalipenische Nephropathie sowie die häufigen neuro-muskulären Begleitsymptome der pankreatischen Cholera, die sich bei schweren Fällen in einer schlaffen Lähmung der Skelettmuskulatur äußern können. Als weitere, häufige Symptome bezeichnen PEIPER und CREUTZFELDT (1975) in über 50% der Fälle eine Hypercalcämie neben der bereits erwähnten pathologischen Glucose-Toleranz und in etwa 20% fleckige urtikarielle Erytheme. Tabelle 4 gibt Aufschluß über die Häufigkeit der in einer Studie von SCHOENEMANN zusammengetragenen Symptome der pankreatischen Cholera.

Tab. 4: Häufigkeit der Symptome bei 56 Patienten mit Verner-Morrison-Syndrom (BECKER et al., 1976)

Diarrhoe	100%
Hypokaliämie	80%
Diabetischer GTT	36%
Achlorhydrie	30%
Hypercalcämie	30%
Ansprechen auf Steroide	27%
Flush	18%
Urtikarielles Exanthem	11%
Steatorrhoe	9%

Beachtlich ist der Anteil der malignen Formen des Verner-Morrison-Syndroms. SCHOENEMANN ermittelte unter 56 Patienten eine Malignitätsrate von 41% (BECKER et al., 1976), und bei KRAFT und Mitarbeitern (1970) finden sich unter 27 Patienten 15 maligne Fälle.

3. Tumoren des exokrinen Systems

Das exokrine Pankreasparenchym ist eine tubulo-azinöse Drüse, deren azinöse Endstücke einerseits von den peripher liegenden, schleimbildenden Drüsenzellen und andrerseits von zentral im Azinus liegenden Zellen, die bereits dem Schaltstück zugerechnet werden, aufgebaut sind. Man spricht von einer zentro-azinären Drüse. Die Schaltstücke gehen ohne Zwischenschaltung von Sekretrohren direkt in die kleinen Ausführungsgänge über, welche ihrerseits in den Hauptausführungsgang münden (VOSS-HERLINGER, 1974; WALLRAFF, 1972). Ein interessanter topographischer Gesichtspunkt ergibt sich durch die gelegentlich beobachteten Heterotopien, indem ektopisches, zum Beispiel in der Magenwand oder der Duodenalschleimhaut gelegenes Pankreasgewebe Ausgangspunkt für Karzinome ist (BECKER, 1975).
Die rein serösen Drüsenzellen bilden den alkalischen Pankreasspeichel, der neben der Neutralisierung der Magensalzsäure mit seinen wichtigen Fermenten (Proteinasen, Lipase, Amylase, Maltase) in der Hauptsache an der Verdauung beteiligt ist (VOSS-HERLINGER, 1974; WALLRAFF, 1972). Die in den exokrinen Gewebeanteilen des Pankreas auftretenden Tumoren sollen im folgenden erörtert werden, wobei auch exogene, pankreasunspezifische Tumoren gemeint sind, die rein zufällig in der Bauchspeicheldrüse auftreten.

a) Adenokarzinom: Ätiologie und Metastasierung

Histologisch handelt es sich bei den exokrinen Tumoren des Pankreas meist um vom Gangsystem ausgehende Adenokarzinome mit scirrhöser Komponente (SCHNEIDER, 1974, zit.: DODDS und ZBORASKI, GRÖZINGER et al., WARIDEL und RAUSIS). Eine weitreichendere Differenzierung ergibt sich aus einer Untersuchung von SCHLICK aus dem Jahre 1969, in welcher 93 Pankreaskarzinome ausgewertet wurden. Davon wurden 38 tubulo-alveoläre Adenokarzinome, 16 schleimbildende Adenokarzinome, 12 scirrhöse Adenokarzinome, 20 anaplastische Karzinome, 5 solid-medulläre Karzinome und 2 Plattenepithelkarzinome registriert (BECKER et al., 1976). 71% der Karzinome entfielen somit auf die adenomatöse Form. WYNDER und Mitarbeiter (1973) sprechen von mehr als 94%, die das Adenokarzinom unter allen anderen bösartigen Pankreastumoren ausmacht. BROOKS und CULEBRAS (1976) untersuchten zwischen 1964 und 1973 101 registrierte Pankreastumoren.

Es handelte sich in allen Fällen um ein vom Gangsystem ausgehendes Adenokarzinom. LEADBETTER und Mitarbeiter (1975) ermittelten anhand eines Registers über Tumorerkrankungen 204 histologisch gesicherte Adenokarzinome innerhalb eines Zeitraumes von 18 Jahren. Über die Ätiologie des Karzinoms herrscht auch im Falle des Pankreas Unklarheit. Tabakgenuß, Ernährungsweise, bestimmte Industrieberufe, Diabetes, Gallensteine, chronische Pankreatitis, Pankreasverkalkung und chronischer Alkoholismus erörtern WYNDER und Mitarbeiter (1973) als disponierende oder koexistente Faktoren. Dabei wird lediglich dem starken Zigarettenkonsum eine verstärkte ursächliche Rolle zugeordnet. Bezugnehmend auf eine Studie von ISHII weisen die Autoren jedoch auf einen interessanten epidemiologischen Faktor hin, der ihrer Ansicht nach in einer Änderung der Ernährungsweise eine mögliche Begründung findet. So fand ISHII heraus, daß der Pankreaskrebs in der japanischen Bevölkerung verglichen mit seiner Häufigkeit in der nordamerikanischen Bevölkerung deutlich geringer auftrat, bei in die USA eingewanderten Japanern allerdings häufiger.
Das öfter beobachtete Auftreten von Diabetes führte zur Frage, ob der Zuckerkrankheit eine ätiologische Bedeutung beizumessen sei (Abbildung 2). HEISIG (1968) berichtet von einer im Jahre 1944 durch ELLINGER und LANDSMANN ausgewerteten Statistik, nach der maligne Erkrankungen 6 1/2-mal häufiger bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern auftraten. Aus neueren Statistiken geht hervor, daß eine Kombination von Diabetes und Pankreaskarzinom in etwa doppelt so häufig auftritt wie das Pankreaskarzinom bei Nichtdiabetikern (HEISIG, 1968).

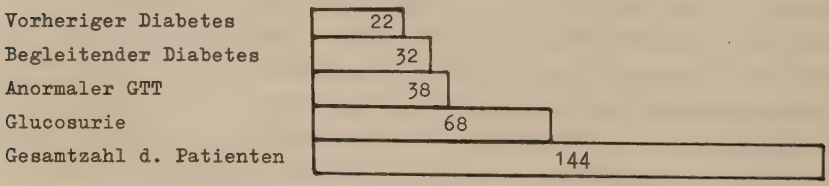


Abb. 2: Pankreaskarzinom und Diabetes
(McCORMICK und THOMSON, 1975)

ANDERSSON und BERGDAHL (1976) vertreten die Ansicht, daß bei zuckerkranken Patienten, die älter als 60 Jahre seien, die mögliche Koexi-

stenz eines Pankreaskarzinoms bedacht werden sollte; und auch BEDACHT und V. BARY (1975/6) meinen, daß ohne Disposition und Konstitution ein Auftreten des Diabetes mellitus nach dem 50. Lebensjahr immer Pankreaskarzinom-verdächtig sei. Dabei sehen ANDERSSON und BERGDAHL im Gegensatz zu ELLINGER und LANDSMANN keinen quantitativen Unterschied in der Disposition von Diabetikern und Nichtdiabetikern gegenüber Malignomen. BECKER und Mitarbeiter (1976) verweisen auf die chronische Pankreatitis als "pathogenetisches Bindeglied" zwischen Pankreaskarzinom und begleitendem Diabetes" bei vorausgegangener Zuckerkrankheit könne man auf eine chronische Pankreatitis schließen, die dem Karzinom vorausgegangen sei. SCHNEIDERs (1974) Literatureinsicht hat ergeben, daß eine direkt ursächliche Beziehung zwischen Pankreatitis und Pankreaskarzinom nicht zu bestehen scheint, eher käme dem chronischen Alkoholismus eine gewisse Disposition zu. WYNDER und Mitarbeiter (1973) sehen demgegenüber keinen Zusammenhang zwischen dem Pankreaskarzinom und dem chronischen Alkoholismus. Eine wesentliche Beachtung finden seit geraumer Zeit gewisse Chemikalien (Methylnitroso-harnstoff und -urethan, 4-Hydroxyaminoquinolin-1-oxyd, Diissopropanolnitrosamin), nachdem es DRUCKREY und Mitarbeitern (1968) beim Meerschweinchen, HAYASHI und HASEGAWA (1971) bei Ratten und POUR und Mitarbeitern (1974) beim Syrischen Goldhamster gelungen war, durch die wiederholte Applikation dieser Substanzen Adenokarzinome des Pankreas zu erzeugen. Eine Klärung der Frage, ob karzinogene Substanzen die Bauchspeicheldrüse auf dem Blutweg oder über den Rückfluß von Galle und Duodenalsäften in den Ductus pancreaticus erreichen, wäre ein bedeutender Hinweis für eine erfolgreiche chemikalische Therapie (BATES, 1975).

Vergleicht man das Metastasierungsgeschehen von endokrinen und exokrinen Tumoren, so stellt man fest, daß die exokrinen Malignome häufiger und schneller ausstreuen. Unter den peripapillären Karzinomen steht dabei das Pankreaskopfkarzinom an der Spitze (RÖTZSCHER et al., 1975).

Die folgende Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung verschiedener Metastasierungsgrade bei zwei Patientenkollektiven.

Tab. 5: Ausbreitung des Pankreaskarzinoms zum Zeitpunkt seiner operativen Abklärung (Anzahl der Patienten)

	LEADBETTER et al.	McCORMICK et al.
Pankreas	21 (10,7%)	54 (37,5%)
Regionale LK	71 (36,2%)	29 (20,1%)
Fernmetastasen	104 (53,1%)	61 (42,4%)
Summe	196	144

BECKER (1975) und Mitarbeiter (1976) erwähnen die perineurale Ausbreitung des Adenokarzinoms, die auch bei Sarkomen der pankreatischen und duodenalen Region angetroffen werden könne, als lokale Eigenart dieser Region. Diesbezüglich werden Untersuchungen von RAIA und KLINTRUP angeführt. RAIA fand die perineurale Ausbreitung in 95% seiner Fälle, KLINTRUP in 61%. Das nach seinem Erstbeschreiber benannte, häufig beobachtete Stobbe-Phänomen fanden BECKER und Mitarbeiter in ungefähr 50% der eigenen Fälle. Dabei handelt es sich um eine anfängliche Verschonung der Pankreasinseln, während das oft schon beträchtlich ausgereifte Karzinom das die Inseln umgebende Gewebe völlig infiltriert hat. BECKER und Mitarbeitern (1976) zufolge weisen die Lymphknoten des Oberbauches, die portal-hämatogen zu erreichende Leber und die Lungen bevorzugt Metastasen auf. ANDERSSON und BERGDAHL (1976) ermittelten bei 56 Patienten als dominierende Metastasenziele die Leber (58%), die regionalen Lymphknoten (43%), das Peritoneum (34%), den Magen (20%) und das Duodenum sowie die Lungen zu je 14%. Dabei fanden sich bei einem Patienten Metastasen im Herzen.

b) Andere Malignome

Auf die endokrinen Pankreastumoren ist bereits eingegangen worden. Festzuhalten bleibt, daß sie nach Häufigkeit und Metastasierungsgraden sowohl pathologisch, wie auch innerhalb der wissenschaftlichen Betrachtungen bisher Randerscheinungen des Krebses der Bauchspeicheldrüse darstellen. Obwohl das Adenokarzinom seiner überragenden Häufigkeit wegen Mittelpunkt der Betrachtungen bleiben soll, wurden die endokrinen Tumoren dargestellt, da sie bei Kenntnis ihrer charakteristischen Merk-

male gezielter diagnostiziert werden können. Das Kontingent der differentialdiagnostisch vom Adenokarzinom abzugrenzenden Tumoren ist damit allerdings noch nicht erschöpft. Der Vollständigkeit halber gibt die nachstehende Zusammenfassung (Tabelle 6) aller in der Bauchspeicheldrüse auftretenden Tumoren einen umfassenden Überblick, ohne daß näher auf die bisher noch nicht erwähnten Tumorformen eingegangen wird.

Tab. 6: Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Übersicht (BECKER et al., 1976)

Matrix	Gutartig	Bösartig
Gangepithel	intraductuläre Papillome	papilläres Adenokarzinom
		Adenoacanthom
		Plattenepithelkrebs
	Cystadenoma serosum	Cystadenokarzinom
		cystopapilläres Karzinom
	Cystadenoma mucinosum	Gallertkrebs
		anaplastisches Karzinom
	Dermoidcyste	
	dermoide Teratome	
Azinusepithel	metastasierendes Adenom	Adenokarzinom
	Azinarzellkarzinom	
	Carcinoid	
		anaplastisches Karzinom
Inkretorium	trabeculäres Adenom	Inselzellkarzinom
	A-Zelladenom	A-Zell-Karzinom
	B-Zelladenom	B-Zell-Karzinom
	ZE-Adenom	ZE-Zell-Karzinom
	Carcinoid	
		anaplastisches Inselzell-karzinom
Stützgewebe	Fibrom	fibroplastisches Sarkom
	Lipom	lipoplastisches Sarkom
	Myxom	myxoplastisches Sarkom
	Chondrom	chondroplastisches Sarkom
	Leiomyom	myoplastisches Sarkom
	Hämangiom	hämangioplastisches Sarkom
	Lymphangiom	lymphangioplastisches Sarkom
	Neurinom	Neurosarkom
	Neurofibrom	
	Schwannom	
		Retothelsarkom

Da in der Übersicht der Verner-Morrison-Tumor nicht aufgeführt ist, sei er an dieser Stelle nochmals erwähnt.

WARREN und Mitarbeiter (1975) verweisen auf einen ihrer 150 histologisch gesicherten Fälle, in welchem ein Melanom gefunden wurde.
Sekundäre Geschwülste werden nur selten im Pankreasparenchym selbst gefunden. Im Gegensatz zur Leber ist die Bauchspeicheldrüse kein bevorzugtes Metastasenziel, und Tochterabsiedlungen erfolgen nur dann, wenn bereits der ganze Körper mit Metastasen überschwemmt ist (BECKER et al., 1976).

4. Alters- und Geschlechtsverteilung

Obwohl das Pankreaskarzinom sowohl beim Säugling als auch im Greisenalter auftreten kann - HEISIG (1968) erwähnt einen Bericht von BERK und HAUBRICH, demzufolge das Karzinom bei einem 7 Monate und einem 104 Jahre alten Patienten beobachtet wurde - tritt die Erkrankung am häufigsten mit Beginn des sechsten Lebensjahrzehnts in Erscheinung.
ANDERSSON und BERGDAHL (1976) ermittelten bei Männern und bei Frauen eine herausragende Häufung der Fälle zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr. 84 von 145 Patienten waren in der Untersuchung von CARTER und COMIS (1976) 60 bis 79 und 56 40 bis 59 Jahre alt. HINES und BURNS (1976) ermittelten 73% ihrer bearbeiteten Fälle innerhalb der Altersgrenzen von 50 und 79 Jahren. In der Untersuchung von LEADBETTER und Mitarbeitern (1975) ergab sich unter 204 Fällen ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 65 Jahren bei den Männern und von 66 Jahren bei den Frauen.
Der Geschlechtsverteilungsquotient (m./w.) zeigt, daß Männer häufiger erkranken als Frauen (Tabelle 7). WYNDER und Mitarbeiter (1973) äußerten hierüber die Vermutung, daß der Zigarettenkonsum ein das Pankreaskarzinom fördernder Faktor sei, wobei sie davon ausgingen, daß Männer häufiger und intensiver rauchten als Frauen. Die Autoren bezogen sich dabei auf eine Untersuchung von HAMMOND aus dem Jahre 1966, nach der das partielle Verhältnis der Geschlechter bei Rauchern 1,5 bis 1,7 zu 1 und bei Nichtrauchern 0,9 bis 1,1 zu 1 betrug.

Tab. 7: Häufigkeit des Pankreaskarzinoms bei Männern und bei Frauen, Geschlechtsverteilungsquotient = m./w.

	Anzahl der Patienten	männlich	weiblich	m./w.	
ANDERSSON und BERGDAHL	146	88	58	1,5	
ASTON und LONGMIRE (1973)	185	107	78	1,4	
BRAASCH und GRAY	223	138	85	1,6	
CARTER und COMIS	145	94	51	1,8	
FEDUSKA et al.	101	83	18	4,6	
HINES und BURNS	136	68	68	1,0	
LEADBETTER et al.	204	115	89	1,3	
McCORMICK und THOMSON	144	81	63	1,3	
WEBSTER	100	52	48	1,1	
WYNDER et al.	142	100	42	2,4	
				1,8	Durchschnittswert
Summe	1526	926	600	1,5	Absolutwert

5. Symptomatik und Diagnostik

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, Steatorrhoen, Diarrhoen und psychopathologische sowie neurologische Veränderungen werden nicht nur bei den Tumoren des endokrinen Systems gefunden. Allerdings nehmen diese Symptome bei den Tumoren des exokrinen Systems nicht denselben diagnostischen Stellenwert ein wie bei den im endokrinen Gewebe der Bauchspeicheldrüse auftretenden Formen.
BEALL und Mitarbeiter (1970), DOUGLASS (1975), SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) nennen als Leitsymptome des Pankreaskarzinoms Gewichtsverlust, Ikterus und Schmerzen. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors treten alle drei Symptome von Fall zu Fall sehr unterschiedlich auf. Breitet sich der Tumor im Pankreas aus, so führt das zur Verlegung der kleinen Ausführungsgänge und des Ductus pancreaticus (BEDACHT und V. BARY, 1975/76). SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) erwähnen als Folgevorgang eine enzymatische Sekretionsumkehr und eine daraus resultierende Pankreatitis. Ein Teil der Enzyme gelangt dabei aufgrund des erhöhten Staudrucks anstatt in das Duodenum ins Blut (erhöhte Amylase- und Lipasewerte) und wird über die Nieren ausgeschieden.
Auf die Dauer entsteht eine Pankreasachylie, deren klinische Konsequenz sich in mehr oder weniger ausgeprägten Diarrhoen, Steatorrhoen, Kreatorrhoen und begleitenden Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel äußert. Im Falle seiner dorso-kranialen Ausbreitung verursacht das Pankreaskarzinom durch die Komprimierung der terminalen Choledochusabschnitte einen in etwa 80% der Beobachtungen langsam zunehmenden, schmerzhaften Ikterus. Ähnliche Vorgänge werden bei den anderen papillären Karzinomen festgestellt, nur ist bei ihnen der Ikterus meistens schmerzfrei. Das Papillenkarzinom ist im Frühstadium neben einer konsekutiven Anämie, Leistungsabfall und Gewichtsabnahme auch von intestinalen Blutungen begleitet, da es, durch den Pankreassaft angedaut, blutet und ulzerös zerfällt (BEDACHT und V. BARY, 1975/76).
Schmerzen treten als initiales Symptom häufiger beim Pankreaskopfkarzinom auf als bei allen anders lokalisierten Tumoren der Bauchspeicheldrüse (BEDACHT und V. BARY, DOUGLASS, 1975).
Drei Schmerzqualitäten werden in Abhängigkeit von der Richtung des infiltrierenden Wachstums beschrieben. Ein kolikartiger, mehr im rechten Oberbauch lokalisierter Schmerz deutet auf eine tumorgene Irritation im Choledochus- und Gallenblasensystem hin. Dumpfe, nagende und in den Rücken ausstrahlende Schmerzen im mittleren bis linken Teil des Ober-

bauches treten bei retroperitonealer Tumorinvasion oder bei einem begleitendem Ödem auf, und ein anfallsartiger, periumbilikaler, diffus auf den gesamten Bauchraum wirkender Schmerz macht sich bei einer Verlegung der Pankreasgänge bemerkbar (DOUGLASS, 1975).
Die in den Rücken ausstrahlenden, häufig links betonten Schmerzen bezeichnet HEISIG (1968) allerdings als nicht tumorspezifisch; sie imponierten ebenso charakteristisch bei der akuten wie bei der chronischen Pankreatitis, und oft suchten die Patienten wegen der dominierenden Rückenschmerzen zunächst einen Orthopäden oder Neurologen unter dem Verdacht eines Bandscheibenprozeßes auf.
SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) ermittelten unter 52 Karzinompatienten in 43,7% rechts betonte und in nur 28,1% links betonte Schmerzen. Während eine gürtelförmige Wirkung in etwa 12,5% der Fälle beobachtet wurde, überwog die Rückenlokalisation mit 46,8%.
Die perineurale Ausbreitung des Karzinoms mag eine Erklärung für die Schmerzen sein (HEISIG, 1968), die Infiltrierung des Plexus coeliacus eine andere. SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) vermuten in den Schmerzen sich von einer begleitenden Pankreatitis ableitende Sensationen und weisen darauf hin, daß immerhin 40% ihrer Patienten keine begleitenden Schmerzen kannten. Als pathognomonische Eigenart des Pankreaskarzinoms sei daher eher der schmerzlose Ikterus zu nennen.
Wann ein Ikterus auftritt und wann nicht, ist abhängig von der Lagebeziehung des Tumors zum Ductus choledochus. Er kann sowohl über eine Komprimierung als auch über eine Obstruktion des Gallenganges zustande kommen.
SCHMIDT und Mitarbeiter (1977) berichten, daß der Ikterus bei den Tumoren der duodenopankreatischen Region in 60% der Fälle, bei Karzinomen der Gallenblase und Gallenwege in über 80% der Fälle auftritt.
Mit der Feststellung, bei den Malignomen des Gallenganges und der Gallenblase sei der Ikterus kein Frühsymptom, meinen die Verfasser, daß sich bei diesen Tumoren die Prognose nach Auftreten eines Ikterus deutlich verschlechtert und nicht den Zeitpunkt, zu dem sich der Ikterus bei diesen Malignomen in Relation zu den duodenopankreatischen Tumoren manifestiert.
Auch andere Autoren (KÜMMERLE et al., 1976; BECKER et al., 1976) weisen darauf hin, daß der Ikterus zwar um so früher auftritt, je näher der Tumor der Papille sitzt, seine Manifestation aber ein Spätsymptom darstellt, da es häufig Inoperabilität bedeutet - eine Tatsache, die mit der Feststellung, daß die Karzinome des Papillen- und Kopfbereiches

in der Regel die einzigen noch kurativ zu operierenden Formen des Pankreaskrebses sind (KÜMMERLE, 1971), eine drastische Betonung findet. SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) vertreten die Ansicht, daß der rapide Gewichtsverlust die weitaus größte differentialdiagnostische Bedeutung hat. Sie verweisen auf ihre Untersuchung, bei der 94,2% der Patienten deutlich abgenommen hatten. Wichtig sei allerdings, daß in der Anamnese gezielt danach gefragt werde, da die subjektiv besser zu erfassenden Symptome, Schmerzen und Ikterus, häufig die einzigen von den Patienten registrierten Indizien seien.
EPSTEIN (zit. bei HEISIG, 1968) berichtet von einer nahezu kongruenten Beziehung zwischen Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust.
Neben den bisher aufgeführten Kardinalsymptomen betrachtet HEGEMANN (1969) das Auftreten von okkultem Blut im Stuhl als wichtiges Zeichen. Beim Pankreaskopfkarzinom sei es in 80 bis 100% der Fälle nachweisbar. Selten trete das Blut auch als Melaena in Erscheinung.
Okkultes Blut, Melaena und Hematemesis sind begleitende Faktoren, die sicherlich auf den von BEDACHT und V. BARY (1975/76) erwähnten Prozeß der Selbstandauung des Pankreasparenchyms zurückgehen.
Aus palpativen und auskultativen Untersuchungen ergeben sich eine Reihe anderer Symptome. Nach HEISIG (1968) sollte bei klinischem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom das linke Hypochondrium auskultiert werden, da die Tumoren, die vom Körper oder Schwanz des Pankreas ausgingen, nicht selten zur inkompletten Kompression der Milzarterie oder -vene führten, wodurch laute auskultatorisch nachweisbare Gefäßgeräusche entstünden. Ferner fände sich bei einem Drittel aller Pankreaskarzinome das Courvoisiersche Zeichen (tastbare Gallenblase).
BECKER und Mitarbeiter (1976) geben die präoperative Häufigkeit der Courvoisierschen Gallenblase mit 30 bis 60%, die intraoperative mit 50 bis 85% an. SCHMIDT und Mitarbeiter (1977) fanden sie während der klinischen Untersuchung nur bei einem Fünftel der Patienten, intraoperativ jedoch in 30 bis 60%. Dabei sind sie der Meinung, daß bei einer tastbaren Gallenblase und gleichzeitigem Verschlußikterus absolute Operationsindikation bestehe, ohne daß weitere diagnostische Maßnahmen notwendig seien.
Eine in etwas mehr als der Hälfte der Fälle zu beobachtende Lebervergrößerung weist bei anikterischen Patienten in etwa 75% auf Lebermestastasen hin (HEISIG, 1968).
Eine auffällige Thromboseneigung der Pankreaskarzinom-Kranken ist bei mehreren Autoren (DOUGLASS, 1975; HEISIG, 1968; KÜMMERLE et al., 1976;

SCHIRMEISTER und KRAUTH, 1975) erwähnt, allerdings finden sich in der Literatur keine näheren Angaben über eventuelle Zusammenhänge. BECKER und Mitarbeiter (1976) berichten von einer im Spätstadium häufig beobachteten Splenomegalie und Aszites durch sekundäre portale Hypertonie infolge einer Umklammerung der Pfortader durch die Tumormassen. So führt der Pankreaskrebs häufig zur Kachexie, die oft alleinige und somit definitive Todesursache sein kann (Tabelle 8).

Tab. 8: Symptomatik des Papillen- und Pankreaskarzinoms (BECKER et al., 1976)

	Papille	Kopf	Körper Schwanz
Präoperative Dauer der Symptome	3,5 - 8,5	3,5 - 9,3	4,5 - 5,5
Frühsymptome			
Gewichtsabnahme	+ + +	+ + +	+ + +
Anorexie, Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl	+ +	+ +	+
Obstipation	+	+	+
Durchfälle	+	+	(+)
Fettstühle	((+))	(+)	(+)
Leitsymptome			
Schmerz	+ + +	+ + +	+ + (+)
Ikterus, intermittierend	+ + +		
Ikterus, progredient	+	+ + +	(+)
Schmerz und Ikterus	+ +	+ +	+
Courvoisier	+ +	+	((+))
Palpabler Tumor	(+)	+	+ (+)
Blutung aus dem Gastrointestinaltrakt	+ +	(+)	+
Thrombose-Phlebitis	((+))	+	+ +
Diabetes	(+)	+	(+ +)
Aszites	((+))	(+)	+

Der diagnostische Aussagewert von Laboruntersuchungen (Blutsenkung, peripheres Blutbild, Serumeiweißgehalt, alkalische Phophatase, Cholinesterase, Leucinaminopeptidase, Lactatdehydrogenase) ist zweifelhaft und eine Abgrenzung des Pankreaskarzinoms gegenüber anderen Erkrankungen des Intestinaltraktes hierdurch nicht möglich (KÜMMERLE, 1971). Dabei

schließen selbst im Normbereich liegende Werte ein Karzinom nicht aus (BEDACHT und V. BARY, 1975/76).
Als unzureichender Indikator erwies sich in den Untersuchungen von SCHIRMEISTER und KRAUTH (1975) die Bestimmung der Serumamylase und -lipase. Lediglich in einem Drittel ihrer Fälle zeigte sich ein deutlicher Lipase-Anstieg. Amylase-Erhöhung wurde noch seltener registriert. Die Lipase ist allerdings pankreasspezifisch, und ihre Aktivitätserhöhung im Serum zeigt stets eine Pankreasschädigung an (HEISIG, 1968).

Eine frühzeitige, auch tumorbedingte Verminderung des Sekretausstoßes kann mit Hilfe der intraduodenalen Enzymdiagnostik (Sekretin-Pankreozymin-Test) nachgewiesen werden (BEDACHT und V. BARY, 1975/76). Dabei wird nach Anregung der endokrinen Pankreassekretion durch intravenöse Gabe von Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin mittels einer geeigneten Sonde magensaftfreies Duodenalsekret gesammelt und auf seinen Gehalt an Bicarbonat, Trypsin, Chymotrypsin, Lipase und Amylase untersucht (RICK, 1974).
KÜMMERLE (1971) gibt wiederum zu bedenken, daß eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion nicht klärt, ob es sich um einen entzündlichen oder um einen neoplastischen Prozeß handelt.
Zytologische Untersuchungen des Duodenalsaftes und der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl sind um so brauchbarer, je näher das Karzinom am Duodenum lokalisiert und je stärker es ulzeriert ist (BEDACHT und V. BARY, 1975/76).
Aufgrund der Weiterentwicklung herkömmlicher Biopsietechniken ermöglichen zytologische Untersuchungsmethoden völlig risikolos eine präoperative Klärung der Frage, ob es sich um eine Entzündung oder ein Karzinom handelt. Die favorisierten Verfahren sind die perkutane Aspirationszytologie (Aspirationsbiopsie mit der Feinnadel) und die Zytologie im mit der ERCP (s. S. 33) gewonnenen Duodenalsekret (GUDJONSSON und SPIRO, 1978; KLAPDOR et al., 1979; KLINE et al., 1978; TAO et al., 1978).
Nachdem bekannt geworden war, daß Tumoren körpereigene Substanzen bilden können, die eigentlich nur während der fetalen und embryonalen Entwicklungsphase gebildet werden, d.h. deren Produktion in der Regel auf einer bestimmten Differenzierungsstufe der entsprechenden Körperzellen eingestellt wird, entwickelten sich immunologische Tests, die den Nachweis dieser Substanzen zum Ziel hatten.

Die bekanntesten tumorspezifischen Antigene sind das OFP (onkofetales Protein, alpha$_1$-Fetoprotein) und das CEA (carcinoembryonales Antigen), deren Bestimmung entweder im Serum, Pankreassaft oder im Falle des CEA auch im Aszites zu charakteristischen Werten führen soll (KLAPDOR et al., 1979). DOUGLASS (1975) erwähnt Untersuchungen, denen zufolge bei 85 bis 92% der Pankreaskarzinom-Kranken eine Vermehrung von CEA nachgewiesen wurde, weist aber darauf hin, daß bei Pankreatitis und Alkoholabusus sowie einer Reihe anderer benigner Erkrankungen ähnlich hohe pathologische Werte festgestellt werden können. Die Literatureinsicht von KLAPDOR und Mitarbeitern (1979) ergab jedoch, daß OFP und CEA in jenen Fällen Karzinom-spezifische Konzentrationen erbrächten, in denen sie im Pankreassaft bestimmt würden.
Leukozytenadhärenz-Hemmtests scheinen positive Aspekte in der Pankreaskarzinom-Diagnostik in Aussicht zu stellen (DOUGLASS et al., 1979; GOLDROSEN et al., 1979; TATARYN et al., 1979).
KLAPDOR und Mitarbeiter verweisen auf Untersuchungen, denen zufolge die Bestimmung der Immungloboline A und M im Pankreassekret mit und ohne gleichzeitige Bestimmung des beta$_2$-Mikroglobulins für die Früherkennung bedeutsam sein könnte.
WATSON und SCHWARZ (zit. bei DOUGLASS, 1975) halten die Bestimmungen des Urobilinogengehaltes im Stuhl für eine selektive Untersuchungsmethode beim malignen Verschlußikterus. In 17 von 18 Fällen enthielt der 24-Stunden-Stuhl von Patienten mit einem Karzinom des Pankreaskopfes nämlich weniger als 5 mg Urobilinogen. Im Gegensatz dazu fand sich bei keinem von 41 Patienten, deren Ikterus wegen eines Gallensteinleidens bestand oder endohepatischer oder hämolytischer Ursache war, ein so niedriger Urobilinogenspiegel im Stuhl.
Neben röntgenologischer, angiographischer und szintigraphischer Verfahren bedient sich die Apparativdiagnostik des Pankreaskarzinoms in zunehmendem Maße sonographischer (BERGER et al., 1979; MACKIE et al., 1978), tomographischer (HAAGA und REICH, 1978) und endoskopischer (BLUMGART, 1975) Untersuchungsmethoden.
Trotz einer relativ großen Unsicherheitsquote (BEDACHT und V. BARY, 1975/76) können die Röntgenuntersuchungen raumfordernde Prozesse zum Teil auch ohne Kontrastmitteleinfüllung direkt sichtbar machen.
Ein favorisiertes Röntgenverfahren besteht in der hypotonen Duodenographie (BEDACHT und V. BARY, 1975/76; HEGEMANN, 1969; HEISIG, 1968). Der im Duodenum erzeugte Unterdruck bewirkt, daß die erschlaffte Darmwand sich dem Pankreaskopf besser anlegt und somit eine genauere

Darstellung des Oberflächenreliefs ermöglicht.
SWART (zit. bei HEISIG) schlägt folgende Reihenfolge röntgenologischer Untersuchungsmethoden vor: 1. Cholangiographie bei anikterischen Patienten, 2. Kontrastmitteluntersuchung von Magen und Duodenum. Besonders beim Pankreaskarzinom ist mit Sekundärveränderungen am Duodenum zu rechnen, die bei gezielter Untersuchung unter Kompression nachzuweisen sind. 3. Selektive Angiographie, 4. Perkutane transhepatische Gallengangspunktion bei Vorliegen einer Ikterus oder bei mit den bisherigen Methoden unergiebigen Befunden. Insbesondere zur Erkennung des prognostisch günstigen Papillenkarzinoms mit früh auftretenden Ikterus wird diese diagnostische Methode trotz ihrer Gefahren empfohlen. 5. Direkte Größenbestimmung des Pankreas mit Hilfe der Pneumostratigraphie.
Während mit colangiographischen Methoden beim Papillen- und Coledochuskarzinom, also bei tumorbedingten Abflußhindernissen im peripapillären Gebiet wertvolle Informationen entnommen werden können (BEDACHT und V. BARY, 1975/76) lassen sich mit angiographischen Methoden (Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior) wichtige Hinweise über die Tumorlokalisation auch im Bereich von Pankreaskörper und -schwanz gewinnen (HEISIG, 1968).
Nach BEDACHT und V. BARY ist in 70 bis 80% der Fälle mittels selektiver Angiographie und verbesserter angiographischer Verfahren (superselektive Pankreasangiographie, Pharmakoangiographie, Okklusionsangiographie) eine präoperative Diagnose möglich. HEISIG erwähnt eine Untersuchung von BEELER und KIRKLIN, in der mit Kontrastmittelverfahren bei 70 von 167 Karzinompatienten der Tumor frühzeitig diagnostiziert werden konnte.
Das FROSTBERGsche Zeichen, eine epsilonförmige Verdrängung des Duodenums, ist nur beim fortgeschrittenen Karzinom zu erwarten (HEGEMANN, 1969).
Die Anwendung szintigraphischer Untersuchungsmethoden beruht auf der Überlegung, daß die Bauchspeicheldrüse für die Produktion von Verdauungsfermenten auf eine ausreichende Zufuhr von Aminosäuren angewiesen ist. Mittels einer radioaktiv markierten Aminosäure (Selen^{75}-Methionin) gelingt daher die Darstellung nicht aktiver, geschädigter Parenchymbezirke. So sind nach BEDACHT und V. BARY über 1,5 bis 2 cm große Tumoren als Speicherungsdefekte und somit als kalte, funktionsuntüchtige Gewebeanteile nachweisbar. Heutzutage wird den szintigraphischen Untersuchungsverfahren insbesondere aufgrund der hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse im allgemeinen kein hoher Stellenwert mehr zugesprochen (KLAPDOR et al., 1979). Nach HEISIG (1968) ist eine Unterscheidung gutartiger Tumoren von bösartigen Tumoren nicht möglich. Seiner Ansicht nach

müsse der Tumor eine Mindestgröße von 3 cm überschreiten, um erkannt zu werden; dabei sei eine Diagnostik im Stadium kurativer Operabilität nicht möglich.

BLUMGART (1975) sieht in der Duodenoskopie und der endoskopischen retrograden Choledochopankreatographie (ERCP) eine brauchbare Methode, frühzeitig Gallengangs- und Papillenkarzinome zu diagnostizieren. Im Jahre 1974 war es ihm und seinen Mitarbeitern gelungen, von 146 Patienten 144 erfolgreich zu duodenoskopieren. Die Papille konnte in 80% der Fälle invaginiert und beurteilt werden. Bei 120 Patienten brachte die Endoskopie diagnostisch verwertbare Ergebnisse. Bei 25 Patienten wurde auf diese Weise ein Karzinom des Ductus pancreaticus und des Ductus choledochus gefunden. Eine mit Hilfe des Endoskops ausgeführte Biopsie ermöglichte in 5 weiteren Fällen frühzeitig die Diagnose Papillenkarzinom.

WOOD (1977) und Mitarbeiter konnten unter Zuhilfenahme der ERCP, der Sonographie und der selektiven Angiographie die mit bis dahin herkömmlichen Mitteln erreichte diagnostische Genauigkeit von 36,5% (unter 83 Patienten) auf 61% (unter 33 Patienten) vergrößern.

Die für eine erfolgreiche Krebstherapie so wichtige Frühdiagnose ist nach Ansicht TREDES und seiner Mitarbeiter (1977) jedoch auch mit der ERCP und der selektiven Angiographie noch nicht möglich.

Demgegenüber vertreten KLAPDOR und Mitarbeiter (1979) die Meinung, daß eine erfolgreiche Frühdiagnose betrieben werden kann, wenn

- bei anderweitig nicht erklärbaren Oberbauchbeschwerden bei über 40-jährigen Patienten im Falle der 3- bis 4-wöchigen Dauer grundsätzlich differentialdiagnostisch an ein Pankreaskarzinom gedacht wird,
- bei Aufdeckung pathologischer Werte mittels exokriner und/oder endokriner Funktionsdiagnostik frühstmöglich eine Karzinom-orientierte Pankreasdiagnostik betrieben wird und
- Oberbauchsonographie und/oder Computertomographie, in jedem Falle aber ERCP einschließlich Zytologie und CEA-Bestimmung im Pankreassekret durchgeführt werden.

Dabei sollen bei negativen Befunden nach 4 bis 6 Monaten erneute Untersuchungen stattfinden, bei positiven anhand apparativ-morphologischer Untersuchungsverfahren gefundenen Hinweisen aber negativer Zytologie im Pankreassaft eine perkutane Aspirationszytologie unternommen werden, und bei definitivem Verdacht letztlich angiographische Methoden die lokale Resezierbarkeit abklären. Ihre Literatureinsicht ergab ferner, daß heutzutage die untere Nachweisgrenze von Pankreastumoren mittels Computerto-

mographie und gelegentlich der ERCP bei 1,5 bis 2 cm Durchmesser liegt, und eine positive Beeinflussung der Prognose aufgrund dieser Tatsache nicht von der Hand zu weisen sei.
Die Aussichten, mit Hilfe der Laparoskopie zu Fortschritten in der Frühdiagnostik des Pankreaskarzinoms zu kommen, sind wegen der ungünstigen Lage des Organs im Bauchraum gering (HEISIG, 1968).
In Tabelle 9 sind die speziellen präoperativen Untersuchungsmethoden zusammengefaßt.

Tab. 9: Spezielle präoperative Pankreasdiagnostik
(TREDE et al., 1977)

A. Konventionelle Röntgenverfahren
   1. Abdomenübersicht (seitlich)
   2. Thorax - Übersicht
   3. Magen - Darm - Passage
   4. Hypotone Duodenographie
   5. i.v. Choliangiographie (evtl. PTC)

B. Ultraschallschnitt mit Feinnadelbiopsie

C. Computer - Tomographie

D. ERCP mit Zytologie

E. Angiographie
   Selektive Arteriographie mit Spleno - Portographie

F. Laparoskopie

G. Blutchemische Untersuchung (CEA!)

H Funktionsanalyse: exokrin und endokrin

6. Therapie

Vereinzelt ist in der Literatur von einer palliativen Wirkung radiologischer und chemischer Therapeutika (Isotopen, ^{131}Jod, ^{90}Yttrium, Streptozotocin, 5-Fluorouracil und anderen) die Rede (DOUGLASS, 1975; HEISIG, 1968; JAIN et al., 1979).
Eine Kombination von radiologischer, chemischer und chirurgischer Therapie führt eventuell zu größeren Erfolgen (CARTER und COMIS, 1976). Einigkeit besteht unter den Autoren allerdings darin, daß unter allen drei Methoden die chirurgische den größten Erfolg verspricht. Dabei wird durchaus nicht verschwiegen, daß selbst die kurativen Operationen

keine endgültigen Heilungschancen ermöglichen, wobei sich der kurative Charakter eines Eingriffs danach bemißt, wie oft mit ihm eine 5-jährige Überlebensdauer erreicht werden kann.
Obwohl CODIVILLA bereits 1898 die erste partielle Duodenopankreatektomie ausgeführt hatte - seine Patientin verstarb am 24. Tag nach der Operation an Metastasen -, gilt WHIPPLE (1935) als der Begründer der modernen Pankreaschirurgie. Die erste totale Pankreatektomie wurde von ROCKEY im Jahre 1942 durchgeführt. Der Patient verstarb am 15. postoperativen Tag an einer galligen Peritonitis, da die Choledochusligatur nicht gehalten hatte. Die erste Dauerheilung nach totaler Panktreatektomie erreichte PRIESTLEY im selben Jahr bei einer 49-jährigen Patientin mit Hyperinsulinismus. Intraoperativ war kein Adenom gefunden worden; die postoperativ durchgeführte, histologische Untersuchung ergab dann ein Inselzelladenom im Kopf der Drüse. Die Patientin lebte noch 27 Jahre nach dem Eingriff (CREMER und BECK, 1978).
Mit der Zeit sind eine Reihe standardisierter Operationstechniken entwickelt worden, deren jeweilige therapeutische Bedeutung im gegenseitigen Vergleich sowohl bestärkt als auch angezweifelt wurde. Eine Weiterentwicklung kurativer Operationsmethoden stellt die von FORTNER (1973; 1974; et al., 1977) beschriebene "regionale Pankreatektomie" dar. Im folgenden werden die palliativen und kurativen Operationen unter besonderer Berücksichtigung der regionalen Pankreatektomie vorgestellt.

a) Palliative Therapie

Ziel palliativer Eingriffe ist die Linderung quälender Begleiterscheinungen, nicht eine lebensverlängernde Wirkung. Eine biliodigestive Anastomose bei Verschluß-Ikterus, der oftmals von einem unangenehmen Pruritus begleitet ist, und eine Gastroenterostomie bei Duodenalstenose stehen hier im Vordergrund (SPOHN et al., 1976).
Desweiteren kann in den Fällen, in denen mit anderen Mitteln unbeeinflußbare pankreatische Schmerzen durch eine Stauung des Pankreasganges hervorgerufen werden, eine Pankreaticojejunostomie als Palliativeingriff durchgeführt werden (CREMER und BECK: Handb. Inn. Med.).
Die Schmerzausschaltung durch abdominelle Sympathektomie (MALLET-GUY) ist wie bei chronischer Pankreatitis wegen der relativ aufwendigen Techniken und häufigen Versagens verlassen (SIEDEK, 1980).

Im einzeln werden von SPOHN und Mitarbeitern folgende Operationstechniken angegeben:

1. biliodigestive Anastomosen
   - Als Methode der Wahl gilt die termino-terminale Cholecystojejunostomie. Vorteil: Freier Abfluß von Galle, kein aszendierender Infekt.
   - Technisch einfacher und rascher durchführbar ist die termino-laterale Cholecystojejunostomie mit BRAUNscher Anastomose. Nachteil: Ab und zu aszendierende Gallenwegsinfektion.
   - Die latero-laterale Choledochoduodenostomie kommt bei einer Steingallenblase, Schrumpfgallenblase oder auch nach früherer Cholecystektomie in Betracht.
   - Die termino-terminale Choledochojejunostomie mit der Anastomose nach ROUX sollte dort durchgeführt werden, wo früher die Gallenblase entfernt worden war und jetzt bereits ein Teil des distalen Choledochus befallen ist.
   - Die diahepatische-diaenterale Dauerdrainage nach DICK und DORTENMANN kommt bei pericholedochalen und intrahepatischen Metastasen in Betracht. Geeignete Fälle ermöglichen ferner eine latero-laterale Choledochojejunostomie mit Enteroanastomose, eine termino-laterale Choledochojejunostomie mit Y-Anastomose oder eine Hepaticojejunostomie mit Enteroanastomose.
2. Gastroenterostomien
   - antecolische GE mit BRAUNscher Anastomose
   - Die retrocolische ist schlechter, da sie den Tumor in der Regel rascher tangiert.

Bei Vorliegen eines Ikterus und einer Duodenalstenose müssen beide palliativen Operationsarten kombiniert werden. GÜTGEMANN (1962) und Mitarbeiter (1961) schlagen bei Gallengangsstenosen und zur Vermeidung von Narbenstenosen des Ductus choledochus und des Ductus hepaticus die Anwendung der "adaptierten Dreiecksplastik" vor. Die Gefahr einer Restriktierung und die Schrumpfungstendenz einer Zirkuläranastomose sei damit weitestgehend vermieden.

b) Kurative Therapie

In einer von CREMER und BECK (1976) zusammengestellten Übersicht werden

die kurativen Operationsmethoden genannt. Dabei wird die Pankreasresektion von der Pankreasextirpation (totale Duodenopankreatektomie) unterschieden. An Resektionsmöglichkeiten werden durchgeführt:
- die Keilresektion oder Adenomenukleation
- die distale (linksseitige) Pankreasresektion
- die partielle (rechtsseitige) Duodenopankreatektomie

Im einzelnen bietet sich die distal orientierte Technik als Pankreasschwanzresektion, distale Hemipankreatektomie (meist Zweidrittelresektion) oder als subtotale Pankreasresektion, bei welcher noch ein halbmondförmiger Drüsenrest belassen wird, an.

Die totale Gastrektomie gilt als kurativ Verfahren im Falle eines Zollinger-Ellison-Syndroms. Sie kann alleine oder in Kombiantion mit der Adenomenukleation, der Schwanzresektion und der subtotalen Pankreasresektion angewendet werden (KÜMMERLE und RÜCKERT, 1978), und ohne sie ist eine erfolgreiche Therapie des Syndroms nicht möglich. Es liegen Beobachtungen vor, denen zufolge die Gastrektomie ohne Pankreasresektion zur Rückbildung des Primärtumors und der Metastasen geführt hat, während es bei fehlender Gastrektomie zu ständigen Rezidiven kam (BECKER et al., 1976). Als erfolgreich gegen die Insulinome hat sich die Enukleation der Adenome, die Pankreasschwanzresektion und die subtotale Pankreasresektion erwiesen, dagegen kommt die partielle oder totale Pankreatektomie nur bei ausgedehnten, bösartigen inkretorischen Tumoren und als letztes Mittel oder als Zweiteingriff in Betracht (KÜMMERLE und RÜCKERT, 1978; DePEYSTER, 1970). DePEYSTER vertritt die Ansicht, daß bei einer um etwa 30% höheren Erfolgsquote die subtotale Linksresektion beim Insulinom eindeutig der Duodenopankreatektomie vorgezogen werden sollte.

Eine Indikation zur partiellen Duodenopankreatektomie besteht hauptsächlich bei peripapillären Karzinomen (CREMER und BECK, 1976; CREUTZFELDT et al., 1961; KRAFT-KINZ und PREXL, 1975; LONGMIRE und SHAFEY, 1966; McLAUGHLIN et al., 1975). Bei Fernmetastasen, ausgedehnten regionalen Lymphknotenmetastasen und bei Befall der Mesenterialgefäße und/oder der Pfortader, respektive, wenn der Tumor die Organgrenzen deutlich überschritten hat, ist ein kurativer Eingriff kontraindiziert (ASTON und LONGMIRE, 1973; CREUTZFELDT et al., 1961; KRAFT-KINZ und PREXL, 1975; SPRATT, 1976).

Bei der partiellen Duodenopankreatektomie wird nach Entfernung des Pankreaskopfes, der Zweidrittelresektion des Magens, der Entfernung des

Duodenums, des distalen Choledochus und der Gallenblase zur Rekonstruktion eine biliodigestive, eine gastrojejunale und eine pankreodigestive (pankreaticodigestive) Anastomose angelegt. Dabei kann die biliodigestive Anastomose über eine Choledochojejunostomie oder, wenn der Gallengang selbst von Tumor befallen ist, über eine Hepaticojejunostomie geschaffen werden.

LEHNER, SHAMBLIN und KÜMMERLE verweisen auf die durch den Wegfall der Papille und des Sphincter oddi bedingte Notwendigkeit zur Entfernung der Gallenblase hin. Langjährige Verlaufsbeobachtungen haben gezeigt, daß schwere Cholecystitiden mit Steinbildung auftreten können (CREMER und BECK, 1976).

Während sich als gastrojejunale Rekonstruktion die antecolische Gastroenterostomie mit BRAUNscher Fußpunktanastomose durchzusetzen scheint, werden zur Technik der Pankreasanastomose unterschiedliche Ansichten geäußert. ASTON und LONGMIRE (1974) sprechen sich eher, besonders aber in den Fällen, in welchen die anatomischen Verhältnisse eine gut durchführbare Anastomose zwischen Ductus pancreaticus und jejunaler Mucosa in Aussicht stellen, für eine Ganganastomose aus. Dagegen konnten GOLDSMITH und Mitarbeiter (1971) nach Vergleich von 34 Ganganastomosen mit 45 Fällen, in denen der Gang mit einer Ligatur versehen und das Pankreas blind verschlossen worden war, keinen Unterschied in der früh--postoperativen und spät-postoperativen Mortalitätsrate feststellen; und aus der Literatur läßt sich nicht beurteilen, ob sich künftig die pankreadigestive Anastomose (Invagination des Pankreasstumpfes), die pankreaticodigestive Anastomose (Invagination des Pankreasganges) oder gar der Blindverschluß des amputierten Pankreas durchsetzt.

MACKIE und Mitarbeiter (1975) beschreiben die in ihrer Klinik gebräuchliche Technik der Pankreatogastrostomie. Ob wegen eines Traumas, einer chronischen Pankreatitis oder als Rekonstruktion bei partieller Duodenopankreatektomie durchgeführt, in allen Fällen konnte dabei die operative Sterblichkeit um 17% gesenkt werden. Aufgrund der größeren Magenwanddicke seien die Anastomosennähte offenbar haltbarer, die Gefahr einer Nahtdehiszenz folglich geringer. Dagegen wird nach Mitteilung anderer Autoren (CREMER und BECK, 1976; CREUTZFELDT et al., 1961) die Implantation des Pankreasstumpfes wie auch der Gallenwege in die Magenwand heute überwiegend abgelehnt.

Hinsichtlich der Radikalität vertreten CREMER und BECK (1976) sowie KRAFT-KINZ und PREXL (1975) die Meinung, daß eine partielle Duodeno-

pankreatektomie nur bei den peripapillären Karzinomen (Pankreaskopf-Karzinom) indiziert sei, während die Tumorlokalisation im Körper oder Schwanz der Drüse die Indikation für eine totale Duodenopankreatektomie sei. Allerdings mehrt sich die Zahl derjenigen zunehmend, die für eine weitergehende Indikationsstellung zugunsten der Pankreasextirpation auch beim Pankreaskopf-Karzinom, mit Ausnahme des Papillen-Karzinoms, plädieren (CASTELLANOS et al., 1976; COLLINS et al., 1966; FORTNER, 1973 und 1974, et al., 1977; RÜCKERT und KÜMMERLE, 1978). Dabei muß in erster Linie gewährleistet sein, daß die Ausfallserscheinungen nach totaler Pankreatektomie, insbesondere der pankreatoprive Diabetes und die exokrine Verdauungsinsuffizienz, bewältigt werden können. Bei der Substitution der endokrinen Pankreasfunktion ist vor allem die pankreatopriv stets vorhandene erhöhte Insulinempfindlichkeit und die daraus resultierende Schockneigung des Patienten zu kontrollieren, während sich bei der Substitution exokriner Pankreasfunktionen der durch den totalen Wegfall der Pankreaslipase notwendig gewordene Ausgleich der Fettverdauung am schwierigsten gestaltet (KÜMMERLE et al., 1969). Allgemein wird festgestellt, daß nach guter ärztlicher Überwachung, wobei auf seiten des Patienten Einsicht in die Eigenart seines Zustandsbildes sowie ein gewisses Maß an Selbstdisziplin zu erwarten sind, sowohl die Substitution exokriner als auch endokriner Pankreasfunktionen möglich ist. Im einzelnen nennen RÜCKERT und KÜMMERLE (1978) sowie HOLLENDER und MEYER (1978) als Vorteile der totalen Duodenopankreatektomie, daß kein Karzinomgewebe an der Pankreasresektionsfläche und keine freien malignen Zellen im Pankreasgangepithel zurückgelassen werden, eine Radikalität auch bei multizentrischer Karzinomentstehung und diffuser Karzinomatose innerhalb des Pankreas gegeben ist und eine radikalere Lymphknotenausräumung als bei der partiellen Duodenopankreatektomie möglich, dagegen eine Komplikation wegen einer pankreo- oder pankreaticodigestiven Anastomose unmöglich ist. Außerdem sei nach der Pankreasextirpation neueren Statistiken zufolge die Operationsletalität geringer und die Überlebenszeiten länger.

DINSTL und Mitarbeiter (1975) erörtern die Möglichkeit der Relaparotomie und Restpankreatektomie in den Fällen, in denen eine Nahtdehiszenz oder postoperative Blutungen nach partieller Duodenopankreatektomie auftreten. Dabei wird deutlich, daß eine Pankreasextirpation auch als Sekundäroperation nach einer Pankreasresektion gelingen kann. Da den herkömmlichen Operationsverfahren wegen der Tumorausdehnung und der Invasion wichtiger Nachbarorgane erfahrungsgemäß frühzeitig Grenzen ge-

setzt sind, haben mehrere Chirurgen (CASSEBAUM, 1971; DARDIK et al., 1975; FORTNER, 1973 und 1974, et al., 1977) ausgedehntere Operationen erprobt.
FORTNER unterteilt die "regionale Pankreatektomie" in:
- Typ 0, bestehend aus einer totalen Duodenopankreatektomie, subtotalen oder totalen Gastrektomie, Splenektomie, Cholecystektomie sowie der Entfernung des transversalen Dickdarmgekröses, der regionalen Lymphknoten und des die Organe umgebenden Bindegewebslagers. Die Rekonstruktion erfolgt über eine termino-laterale Choledochojejunostomie und eine Gastro- oder Oesophagojejunostomie.
- Typ I, mit zusätzlicher Entfernung eines Pfortadersegmentes. Die Gefäßkonstruktion erfolgt, indem der Mesenterialstumpf nach oben geführt und so eine termino-terminale Anastomose zwischen der V. mesenterica sup. und der V. portae ermöglicht wird (Abbildungen 3 und 4).
- Typ II, drei unterschiedliche Techniken sind üblich. In der ersten wird die A. mesenterica sup. entfernt. Die Rekonstruktion erfolgt über eine termino-terminale Anastomose zwischen den Arterienstümpfen, eine termino-laterale Anastomose zwischen Stumpf und Aorta oder mittels einer Gefäßprothese (IIa).
In der zweiten wird der Tr. coeliacus und/oder die A. hepatica communis entfernt. Der Defekt wird über eine termino-terminale Brücke von Stumpf der A. hepatica communis zur Basis der A. lienalis oder indem die amputierten Arterienenden miteinander verbunden werden oder über eine Brükke zum Tr. coeliacus geschlossen. Eine prothetische Rekonstruktion ist ebenfalls möglich (IIb).
In der dritten Technik wird sowohl der Tr. coeliacus als auch die A. mesenterica sup. entfernt. Dabei erfolgt die Rekonstruktion mit Hilfe einer getrennten oder Y-förmigen Gefäßprothese (IIc, Abbildungen 5 und 6).

c) Erfolge

CRILE (1970) verglich 28 palliativ operierte mit 28 kurativ operierten Adenokarzinomen des Pankreaskopfes, und sowohl die durchschnittliche als auch die längste Überlebenszeit (palliativ: 12 und 41 Monate; kurativ: 6 und 22 Monate) sprach für die Durchführung palliativer Verfahren.
SHAPIRO (1976) stellt fest, daß biliäre Umgehungsanastomosen und die partielle Duodenopankreatektomie beim im Pankreaskopf lokalisierten

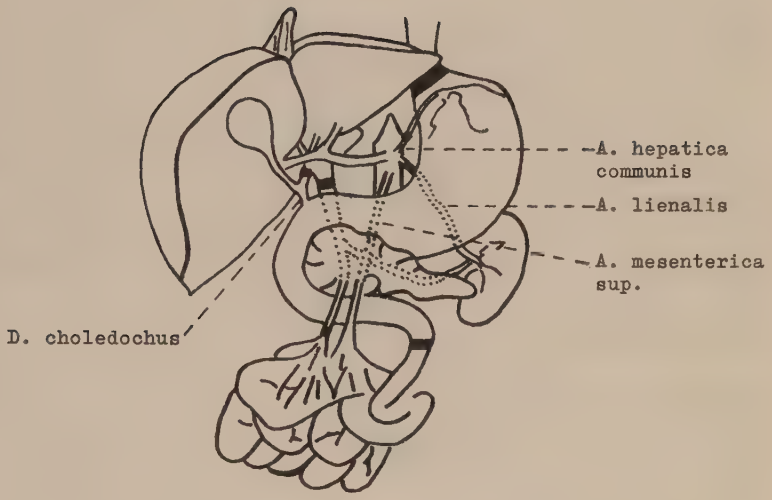


Abb. 3: Resektionslinien bei regionaler Pankreatektomie vom Typ I (nach FORTNER, 1974)

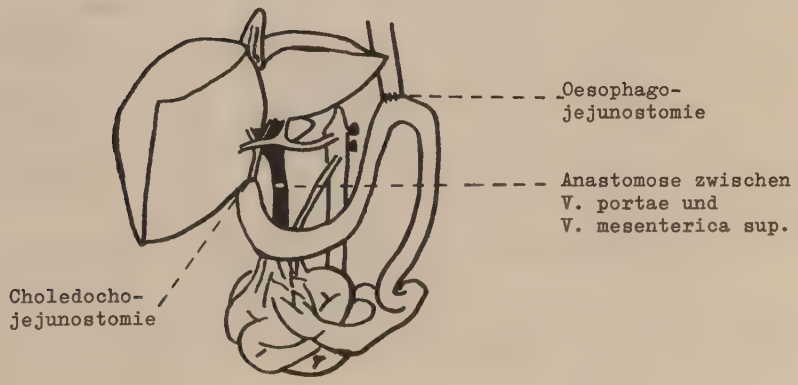


Abb. 4: Rekonstruktion bei regionaler Pankreatektomie vom Typ I (nach FORTNER, 1974)

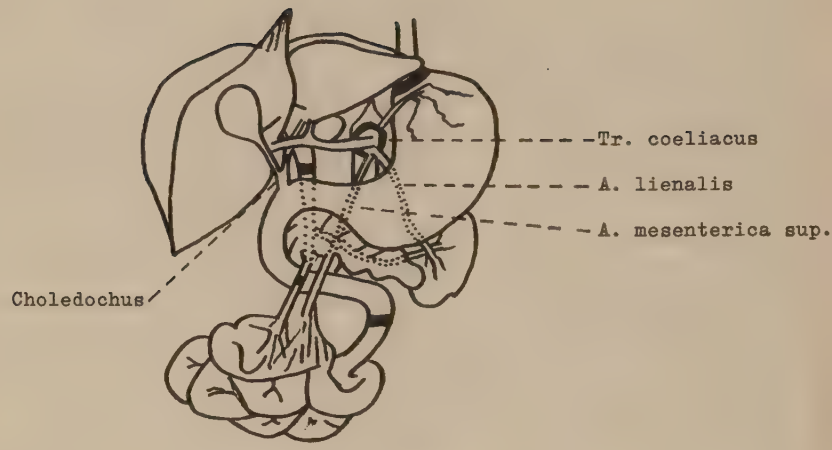


Abb. 5: Resektionslinien bei regionaler Pankreatektomie vom Typ IIc (nach FORTNER, 1974)

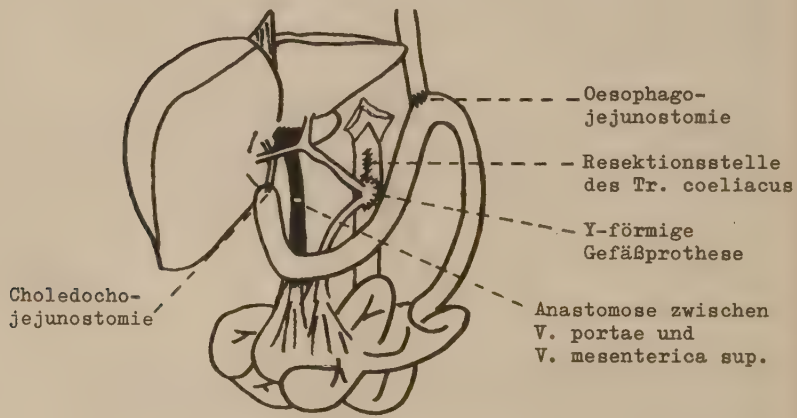


Abb. 6: Rekonstruktion bei regionaler Pankreatektomie vom Typ IIc (nach FORTNER, 1974)

Adenokarzinom zu statistisch equivalenten Ergebnissen führen. HERTZBERG (1975) teilt ähnliches mit, jedoch erwies sich in seiner Untersuchung bei den Karzinomen der Papille, des Duodenums und des Choledochus die Duodenopankreatektomie als erfolgreicher. FUCHSJÄGER (1973), STEPHENSON und Mitarbeiter (1977) sowie WARREN und Mitarbeiter (1975) vertreten die Ansicht, daß auch bei Karzinomen des Pankreaskopfes das Resektionsverfahren den palliativen Verfahren vorgezogen werden sollte. Ihrer Anschauung nach berechtigen allein kurative Operationen letztlich die Hoffnung auf eine Lebensverlängerung, und in 10 bis 20% der Fälle kann mit einer Fünfjahresheilung gerechnet werden; desweiteren ist eine Unterscheidung, ob es sich um ein primär vom Choledochus oder ein vom Pankreaskopf ausgehendes Karzinom handelt, nicht immer möglich. Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen palliativen Techniken werden nicht gefunden (POPE und FISH, 1971).

Ein wesentlicher Grund für die Zurückhaltung der meisten Chirurgen gegenüber radikalen Eingriffen am Pankreas war die in den Anfangsjahren der Duodenopankreatektomie teilweise sehr hohe postoperative Mortalitätsrate (Exitus innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage). SMITH und Mitarbeiter ermittelten noch 1967 unter 79 registrierten Duodenopanktreatektomien eine postoperative Sterblichkeitsrate von 52%, während sie bei 155 palliativ operierten Patienten nur 15% betrug. In den letzten Jahren ist jedoch mit zunehmender Erfahrung eine deutliche Verringerung des Operationsrisikos festzustellen, was in Sammelstatistiken von HESS, CLIFTON, CASTIGLIONI und STRITZKO zum Ausdruck gebracht wurde (zit. nach KREMER et al., 1967). CREMER und BECK (1976) betonen, daß die durchschnittliche Letalität nach partieller Duodenopankreatektomie beim Papillenkarzinom mit 12% deutlich niedriger ausfällt als beim Pankreaskopfkarzinom (21%), Choledochuskarzinom (23%) und Duodenalkarzinom (24%). HOWARD (1968) führte die Duodenopankreatektomie bei 41 aufeinanderfolgenden Fällen (17 Pankreaskopf-, 11 Papillen- und 3 Choledochuskarzinomen, 8 chronische Pankreatitiden, 2 gutartige Pankreastumoren) durch, ohne daß ein Patient während der folgenden 30 Tage starb.

Allgemein ist neben der Abnahme der postoperativen Mortalitätsrate eine Zunahme der Spätergebnisse nach partieller Duodenopankreatektomie festzustellen (HEDRI, 1961).

Von 1945 - 1959 konnten CREMER und BECK (1976) 63 und von 1960 - 1973 245 Fünfjahresheilungen zusammengetragen. Innerhalb von 14 Jahren hatte sich die Zahl der Fünfjahresheilungen nahezu verdreifacht. FUCHSJÄGER

(1973), HOWARD (1968), RUILOVA und HERSHEY (1976) und SMITH (1973) führen die Besserung der Ergebnisse nach Radikaloperationen vor allem auf die Anwesenheit eines mit der operativen Technik eng vertrauten, erfahrenen Chirurgen oder Operationsteams zurück. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach partieller Duodenopankreatektomie beträgt 9 - 30 Monate und bei palliativ behandelten Tumorpatienten 4 - 6 Monate. Dabei sind als häufigste Todesursache Schock, Peritonitis, Sepsis, Ausbildung von Pankreas-, Galle- und Darmfisteln durch Nahtinsuffizienz, gastrointestinale Blutungen, Leber- und Nierenversagen sowie Mesenterialvenenthrombose zu nennen (CREMER und BECK, 1976).

Einerseits wird von mehreren Autoren (HOFFMANN und DONEGAN, 1975; LANSING et al., 1972; SMITH et al., 1967) gerade die Gefahr einer Nahtdehiszenz insbesondere bei der Pankreasanastomose betont, andrerseits wird berichtet, daß man mit Hilfe verschiedener externer Drainagemöglichkeiten die Enteroanastomosen erfolgreich entlasten kann (HOWARD, 1968; SMITH, 1973).

GALLITANO und Mitarbeiter (1968) sowie FORREST und LONGMIRE (1979) verweisen schließlich auf die Unsicherheit, die grundsätzlich bei der Beurteilung der innerpankreatischen karzinomatösen Ausdehnung besteht. In vielen Fällen sei das jenseits der Resektionsgrenzen verbliebene Restkarzinom die primäre spätere Todesursache gewesen.

Nach den bisherigen Erfahrungen bringt die Pankreasextirpation gegenüber der Pankreasresektion noch keine meßbaren Vorteile (TREDE et al., (1977). So werden hinsichtlich der Fünfjahresheilung in der Literatur noch keine statistisch signifikant besseren Ergebnisse mitgeteilt, jedoch ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz und die Fallzahl zu klein (RÜCKERT und KÜMMERLE, 1978).

Inwieweit die regionale Pankreatektomie verbesserte Resultate ermöglicht, läßt sich gegenwärtig auch noch nicht beurteilen. Bei 18 von FORTNER und Mitarbeitern (1977) analysierten regionalen Pankreatektomien konnte eine operative Mortalitätsrate von 16,6% erreicht werden. 62% der Patienten überlebten 1 Jahr. Nach Ansicht der Autoren wären unter den bis dahin üblichen Verfahrensweisen bei 16 der 18 Patienten eine kurative Operation wegen der ausgedehnten intestinalen Metastasen ausgeschlossen woden - eine Tatsache, die wahrscheinlich eher zum Tode geführt hätte.

II. Aus dem Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn: 1955 - 1978

Innerhalb eines Zeitraumes von 24 Jahren kamen in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn 241 Fälle mit Tumoren des Pankreas zur Aufnahme, im Jahresschnitt also 10 Patienten.
Neben der anamnestischen, der klinischen, der intraoperativen oder autoptischen Befundung wurde die Diagnose anhand röntgenologischer und histologischer Untersuchungen gestellt.
Den weitaus größten Anteil stellen die Adenokarzinome. Vereinzelt treten anaplastische Karzinome und Insulinome auf. Sarkome kamen nicht vor.
Alle kurativ operierten und jene palliativ operierten Fälle, die mit einer Überlebenszeit von mehr als 1 Jahr einhergehen, wurden hinsichtlich ihrer histologischen Abklärung überprüft.
Die Ergebnisse beruhen auf einer Studie der jeweiligen Krankengeschichte und, bezüglich der Überlebenszeit, auf einer schriftlichen Anfrage bei den entsprechenden Einwohnermeldeämtern.

1. 12-Jahres-Vergleich: 1955 - 1966 gegenüber 1967 - 1978

Im einzelnen werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation des Tumors, Anamnese und Befund und Therapie einander gegenübergestellt.
Die einzelnen Kriterien werden prozentual miteinander verglichen. (Die im Text erscheinenden Prozentangaben sind auf ganze Zahlen gerundet!)

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

In den Jahren 1955 - 1966 wurden 87 Patienten mit Pankreastumoren registriert. 58 davon waren männlichen, 29 weiblichen Geschlechts. In den darauf folgenden 12 Jahren hat sich die Zahl der Fälle nahezu verdoppelt. Von 154 Patienten waren 102 männlich und 52 weiblich.
Der Geschlechtsverteilungsquotient ist in beiden Zeiträumen gleich, dabei werden die Männer doppelt so häufig befallen wie die Frauen. In der ersten Periode liegt der Gipfel des Erkrankungsalters mit 23% zwischen

dem 61. und dem 65. Lebensjahr. 8% stellen mit 31 - 40 Jahren das niedrigste, 3% mit 76 - 80 Jahren das höchste Erkrankungsalter. In der zweiten Periode liegt die größte Erkrankungsrate mit 21% sowohl zwischen dem 56. - 60. als auch zwischen dem 61. - 65. Lebensjahr. Diesbezüglich besteht im Vergleich mit den vorherigen 12 Jahren kein wesentlicher Unterschied. Ein Patient aus dem zweiten Zeitabschnitt erkrankte allerdings bereits zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr, ein anderer zwischen dem 81. und 90. Lebensjahr. (Tabelle 10)

Tab. 10: Übersicht von Alters- und Geschlechtsverteilung

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Fallzahl	87		154		241	
männlich	58		102		160	
weiblich	29		52		81	
Geschlechtsverteilungsquotient m./w.	2		2		2	
Alter (Jahre)	Fallzahl		Fallzahl		Fallzahl	
10 - 20	-	-	1	0,6%	1	0,4%
21 - 30	-	-	3	1,9%	3	1,2%
31 - 40	7	8,0%	6	3,9%	13	5,3%
41 - 50	12	13,8%	21	13,6%	33	13,7%
51 - 55	17	19,5%	24	15,6%	41	17,0%
56 - 60	17	19,5%	32	20,8%	49	20,3%
61 - 65	20	23,0%	32	20,8%	52	21,6%
66 - 70	5	5,7%	20	13,0%	25	10,4%
71 - 75	6	6,9%	9	5,8%	15	6,2%
76 - 80	3	3,4%	5	3,2%	8	3,3%
81 - 90	-	-	1	0,6%	1	0,4%
91 - 100	-	-	-	-	-	-

Die graphische Darstellung (Abbildung 7) verdeutlicht die Ergebnisse. Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr auf. Hauptsächlich manifestiert sich das Pankreaskarzinom bei den Vierzig- bis Siebzigjährigen, und nur etwa 10% entfallen jeweils auf die Altersgruppen unterhalb des 40. und oberhalb des 70. Lebensjahres.

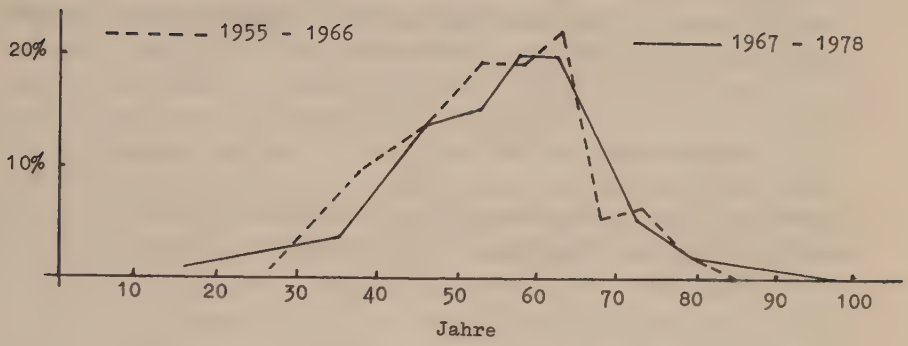


Abb. 7: Altersdisposition beim Pankreaskarzinom

Lokalisation des Tumors

Die Genauigkeit einer Zuordnung von Geschwulstgewebe zu gewissen Organbezirken ist durch die Probeexcision beträchtlich erhöht worden. Andrerseits jedoch erfaßt eine Probeexcision niemals die Gesamtheit der Organbezirksgrenzen; darüber hinaus ist es oft de facto unmöglich, eine Geschwulst dem einen oder anderen Organteil zuzuordnen. Die Einteilung In Pankreaskopf-, Pankreaskörper- und Pankreasschwanzkarzinom ist deshalb problematisch. In der folgenden Tabelle 11 ist die gleichzeitige Zuordnung von Geschwulstgewebe zu mehreren Organteilen berücksichtigt.

Tab. 11: Tumorlokalisation

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Fallzahl	87		154		241	
Kopf	70	80,5%	119	77,3%	189	78,4%
Körper	14	16,1%	28	18,2%	42	17,4%
Schwanz	9	10,3%	12	7,8%	21	8,7%
Diffus	3	3,4%	9	5,8%	12	5,0%

Die Tumoren des Kopfes und Schwanzes der Bauchspeicheldrüse traten in der zweiten Periode etwas seltener, die diffusen und die im Körper

lokalisierten dagegen etwas häufiger auf.
Insgesamt kommt die Geschwulst im Organkörper doppelt so oft, im Organkopf neunmal so häufig vor wie im Organschwanz.

c) Anamnese und Befund

In Tabelle 12 ist die Symptomatik des Pankreaskarzinoms anhand der wichtigsten Befunde aufgeschlüsselt, die insgesamt nach abnehmender Häufigkeit geordnet sind.

Tab. 12: Anamnese und Befund

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Fallzahl	87		154		241	
Appetitlosigkeit, Übelkeit, Völlegefühl, Blähungen, Brechreiz oder Erbrechen	59	67,8%	96	62,3%	155	64,3%
Gewichtsabnahme	53	60,9%	82	53,2%	135	56,0%
Heller Stuhl	46	52,9%	66	42,9%	112	46,5%
Dunkler Urin	45	51,7%	57	37,0%	102	42,3%
Schmerzen und Ikterus	37	42,5%	52	33,8%	89	36,9%
Ikterus	22	25,3%	43	27,9%	65	27,0%
Schmerzen	17	19,5%	38	24,7%	55	22,8%
Diabetes	10	11,5%	33	21,4%	43	17,8%
Verstopfung	15	17,2%	23	14,9%	38	15,8%
Durchfälle	14	16,1%	22	14,3%	36	14,9%
Aszites (prä- u. intra OP)	7	8,0%	27	17,5%	34	14,1%
Bluterbrechen, Blut im Stuhl	5	5,7%	12	7,8%	17	7,1%

Auffällig ist, daß in der Zeit von 1955 - 1966 und in den Jahren 1967 - 1978 die Reihenfolge der Befunde fast völlig identisch ist. Die häufigsten Veränderungen sind Bauch-, bzw Oberbauchbeschwerden. In der Anamnese gehören sie zu den von den Patienten am ehesten vermerkten Auffälligkeiten. Im einzelnen sind es Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Brechreiz oder gar Erbrechen. Dabei können diese

Symptome in Abhängigkeit oder unabhängig von den Mahlzeiten auftreten. Die auf diesen Symptomkomplex folgende, oft deutliche Veränderung ist die Gewichtsabnahme. Die beiden anderen charakteristischen Symptome Ikterus und Schmerzen erscheinen erst an fünfter Stelle, dabei ist eine Kombination von Schmerzen und Ikterus häufiger als jedes einzelne dieser Symptome, und der alleinige Ikterus deutlich häufiger als die alleinigen Schmerzen. Ein wichtiger Befund, der in vielen Fällen den Patienten veranlaßt, den Arzt aufzusuchen, ist das Auftreten von hellem Stuhl und dunklem Urin - beide Veränderungen sind im wesentlichen auf eine durch den Tumor bedingte mechanische Retention der Gallenfarbstoffe zurückzuführen - wobei die Stuhlentfärbung geringfügig häufiger auftritt als die Urinverfärbung. In der zweiten Periode wurde Diabetes fast doppelt so häufig diagnostiziert wie in der ersten Verstopfungen traten in beiden Perioden etwas öfter auf als Durchfälle.
Festzustellen ist, daß alle Befunde bis auf den solitären Ikterus, die solitären Schmerzen, Diabetes, Aszites, Bluterbrechen oder Blut im Stuhl in der zweiten Periode in Relation zur ersten an Häufigkeit abgenommen haben.
Die drei histologisch gesicherten Insulinome imponierten jedes Mal durch das Auftreten typischer hypoglykämischer Zustände.

Tab. 13: Palpationsbefunde

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Fallzahl	87		154		241	
Tastbare Leber	42	48,3%	71	46,1%	113	46,9%
Druckschmerzhaftigkeit	45	51,7%	58	37,7%	103	42,7%
Courvoisier (prä- und intra OP)	31	35,6%	48	31,2%	79	32,8%
Resistenz, tastbarer Tumor	23	26,4%	27	17,5%	50	20,7%
Abwehrspannung	3	3,4%	7	4,5%	10	4,1%
Tastbare Milz	6	6,8%	1	0,6%	7	2,9%

Unter den Palpationsbefunden (Tabelle 13) herrschen die tastbare Leber und Druckschmerzhaftigkeit vor. Es folgen die Courvoisiersche Gallenblase und der tastbare Tumor. Abwehrspannung und tastbare Milz treten nur vereinzelt auf. Immer ist eine klinische Unterscheidung zwischen Courvoisierscher Gallenblase und einem Tumor nicht möglich, weshalb die Werte ineinander übergehen dürften.
Alle Palpationsbefunde, die Abwehrspannung als alleinige Ausnahme, haben in der zweiten Periode an Häufigkeit abgenommen.
Wurde in den Jahren 1955 - 1966 als röntgenologisches Hilfsmittel lediglich die MDP zu diagnostischen Zwecken benutzt, so traten in den folgenden 12 Jahren eine Reihe anderer, zum Teil komplizierter Verfahren hinzu. Die häufigsten waren die Coeliacographie und die Duodenographie in Hypotonie.

Tab. 14: Röntgendiagnostik
(+ = richtig - positiv; - = falsch - negativ)

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Aussage	+	-	+	-	+	-
MDP	21	17	48	30	69	47
Coeliacographie			31	3	31	3
Duodenographie			4	5	4	5

Tabelle 14 zeigt, daß bemerkenswerte Erfolge einzig und allein mit der Coeliacographie erzielt wurden. In 34 Fällen kam dieses Verfahren zur Anwendung, dabei traf die Aussage 31 mal zu.

d) Therapie

Die Enscheidung, ob der Patient einer konservativen oder einer chirurgischen Behandlung zu unterziehen sei, wurde in Abhängigkeit von Symptomatik und unter Berücksichtigung des Alters und der allgemeinen körperlichen Verfassung getroffen. Danach ließen alle konservativ behandelten Fälle keine chirurgische Intervention verantworten. Inwieweit es während eines Eingriffs bei einer Probelaparotomie blieb und inwieweit

Tab. 15: Tumoröse Metastasierung, Infiltration und Ummauerung

Fallzahl	23		45		140		33		241	
Therapie	Konservativ		PL		Palliativ		Kurativ		Summe	
Leber	9	39,1%	30	66,7%	43	30,7%	2	6,1%	84	34,9%
Papille, Choledochus, Duodenum, Gallenblase	4	17,4%	13	28,9%	39	27,9%	14	42,4%	70	29,0%
Mesenterialgefäße	1	4,3%	8	17,8%	34	24,3%	3	9,1%	46	19,1%
Mesenterium, Omentum	2	8,7%	14	31,1%	25	17,9%	2	6,1%	43	17,8%
Peritoneum	4	17,4%	18	40,0%	8	5,7%	-	-	30	12,4%
Pfortader	-	-	4	8,9%	20	14,3%	1	3,0%	25	10,4%
Retroperitoneum	1	4,3%	7	15,6%	12	8,6%	-	-	20	8,3%
Magen	1	4,3%	12	26,7%	6	4,3%	1	3,0%	20	8,3%
Aorta	-	-	5	11,1%	8	5,7%	-	-	13	5,4%
Lunge, Pleura	-	-	2	4,4%	6	4,3%	-	-	8	3,3%
Colon	-	-	3	6,7%	2	1,4%	-	-	5	2,1%
Supraclaviculäre LK	1	4,3%	-	-	3	2,1%	-	-	4	1,7%
Niere, Urether, Harnblase	-	-	1	2,2%	2	1,4%	-	-	3	1,2%
Milz	1	4,3%	-	-	2	1,4%	1	3,0%	3	1,2%
Diaphragma	2	8,7%	-	-	1	0,7%	-	-	3	1,2%
Wirbelsäule	-	-	-	-	2	1,4%	-	-	2	0,8%
Oesophagus	-	-	1	2,2%	-	-	-	-	1	0,4%
Hirn	-	-	-	-	1	0,7%	-	-	1	0,4%

palliativ oder kurativ verfahren wurde, ergab letztlich immer der Operationsbefund. Kurativ wurde operiert, wer

- keine Metastasen in der Leber (einschließlich L. hepatoduodenale)
- keine Metastasen im Mesenterium, Omentum, Peritoneum oder Retroperitoneum
- keine Fernmetastasen oder eine
- tumorbedingte Infiltration oder Ummauerung wichtiger Gefäße (T. coeliacus, Pfortader, Aorta, V. cava) aufwies.

Die palliativen Verfahren dienten ausschließlich der Beseitigung oder Verhinderung eines Ikterus (biliodigestive Anastomosen), eines Ileus (Gastroenterostomie) oder der auf einen tumorbedingten Sekretstau beruhenden pankreatischen Schmerzen (Pancreaticojejunostomie).

In Tabelle 15 sind die Operations- und zum Teil Sektionsbefunde zusammengestellt. Aufgrund der Indikationsgrenze für die Resektionsverfahren wird die geringe Zahl - 33 Patienten (1 Insulinom!) innerhalb von 24 Jahren - verständlich.

Von 1955 - 1978 wurden 23 Patienten (10%) wegen eines Pankreaskarzinoms konservativ behandelt. In 218 Fällen kam es zur Operation. Bei 45 Patienten (19%) mußte der Eingriff als Probelaparotomie abgebrochen werden, 140 Patienten (58%) wurden palliativ operiert, die restlichen 33 (14%) einem Resektionsverfahren unterzogen.

Zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes war folglich nur in 14% aller Patienten von 1955 - 1978 eine mögliche Heilung zu erwarten.

In der zweiten Periode nahm die Zahl der konservativ behandelten Patienten um 2% zu. Der Anteil der Resektionsverfahren und die Zahl der Probelaparotomien stieg um 6%, während die Anzahl der palliativ operierten Patienten um 14% sank.

Die Gallenblase wurde in 51 Fällen anastomosiert, 31 mal mit dem Duodenum, 19 mal mit dem Jejunum, einmal mit dem Magen. Unter den Choledochusanastomosen waren 48 Choledochoduodenostomien, die restlichen 5 Choledochojejunostomien. Der D. hepaticus wurde 4 mal mit dem Duodenum und 11 mal mit dem Jejunum anastomosiert.

Die Gesamtzahl der palliativ angelegten Gastroeneterostomien beträgt 37. Davon wurden 31 antecolisch, die restlichen retrocolisch angelegt. Nur in 2 Fällen kam es zur palliativen Pancreaticojejunostomie.

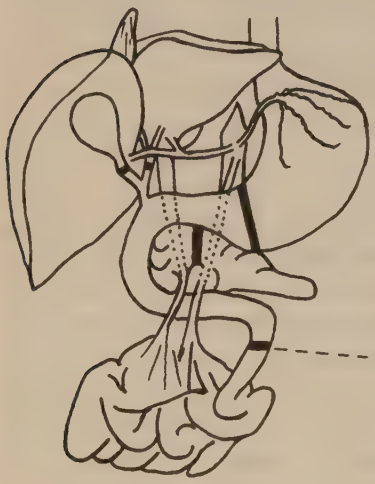
In der Zeit von 1955 - 1966 war das favorisierte Verfahren unter den biliodigestiven Anastomosen die Cholecystoduodenostomie, in der Zeit von 1967 - 1978 die Choledochoduodenostomie. Die Cholecystojejunostomie wurde in der ersten Periode, in Relation zur jeweiligen Gesamtzahl

Tab. 16: Therapie und Operationsverfahren
Die unterstrichenen Prozentangaben beziehen sich auf die Fallzahl, die anderen Prozentangaben auf die Gesamtzahl der Patienten innerhalb der therapeutischen Gruppen Konservativ, PL, Palliativ oder Kurativ.

Zeitabschnitt	1955 - 1966		1967 - 1978		Summe	
Fallzahl	87		154		241	
Konservativ (1)	7	8,0%	16	10,4%	23	9,5%
Probelaparotomie (1)	13	14,9%	32	20,8%	45	18,7%
Palliativ	58	66,6%	82	53,2%	140	58,1%
Cholecystoduodenostomie	18	31,0%	13	15,9%	31	22,1%
Cholecystojejunostomie	13	22,4%	6	7,3%	19	13,6%
Cholecystogastrostomie	1	1,7%	-	-	1	0,7%
Choledochoduodenostomie	15	25,9%	33	40,2%	48	34,3%
Choledochojejunostomie	-	-	5	6,1%	5	3,6%
Hepaticoduodenostomie	2	3,4%	2	2,4%	4	2,9%
Hepaticojejunostomie	-	-	11	13,4%	11	7,9%
Gastroenterostomie	15	25,9%	22	26,8%	37	26,4%
Pankreaticojejunostomie	-	-	2	2,4%	2	1,4%
Kurativ	9	10,3%	24	15,6%	33	13,7%
Keilresektion, Adenomenukleation (1)	-	-	1	4,2%	1	3,0%
Pankreasschwanzresektion	-	-	-	-	-	-
Distale Hemipankreatektomie oder 2/3-Resektion	1	11,1%	1	4,2%	2	6,1%
Subtotale Pankreasresektion	-	-	-	-	-	-
Partielle Duodenopankreatektomie	8	88,9%	21	87,5%	29	87,9%
Totale Duodenopankreatektomie	-	-	1	4,2%	1	3,0%
Totale Gastrektomie (2)	-	-	-	-	-	-

(1) = Je 1 Insulinom (2) = Nur beim Zollinger-Ellison-Syndrom indiziert

palliativer Fälle, dreimal so oft durchgeführt wie in der zweiten. Choledochojejunostomie (5) und Hepaticojejunostomie (11) kamen erst nach 1966 zur Anwendung, desgleichen die Anastomosen zwischen Pankreas unf Jejunum (2).
Die Gastroenterostomie wurde in den ersten 12 Jahren etwa genauso oft durchgeführt wie in den folgenden.
Unter den Resektionsmethoden ist die partielle Duodenopankreatektomie (Abbildung 8) mit Abstand die häufigste (29).



Häufigste in Bonn praktizierte Rekonstruktion:

1. termino-terminale Pankreatojejunostomie
2. termino-laterale Choledochojejunostomie
3. antecolische Gastroenterostomie mit Braunscher Fußpunktanastomose

Abb. 8: Partielle Duodenopankreatektomie

Sie wurde im ersten Zeitabschnitt, in Relation zur jeweiligen Gesamtzahl kurativer Fälle, genauso oft durchgeführt wie im folgenden.
In beiden Perioden wurde je eine distale Hemipankreatektomie und in der zweiten eine Adenomenukleation und eine distale Duodenopankreatektomie ausgeführt.
Pankreasschwanzresektion, subtotale Pankreasresektion und totale Gastrektomie kamen nicht zur Anwendung (Tabelle 16).

Tab. 17: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der gewählten Therapie

Therapie		Konservativ		PL		Palliativ		Kurativ		Summe	
Fallzahl		21		43		133		32		228	
Monate											
	0	12	57,1%	14	32,6%	34	25,6% (1)	13	40,6%	72	31,6%
	1	3	14,3%	11	25,6%	17	12,8%	1	3,1%	32	14,0%
	2	1	4,8%	1	2,3%	19	14,3%	-	-	22	9,6%
	3	-	-	6	14,0%	13	9,8%	-	-	19	8,3%
	4	-	-	2	4,7%	8	6,0% (2)	2	6,3%	12	5,3%
	5	1	4,8%	2	4,7%	8	6,0%	2	6,3%	13	5,7%
	6	-	-	1	2,3%	8	6,0%	1	3,1%	10	4,4%
	7	1	4,8%	-	-	2	1,5%	3	9,4%	6	2,6%
	8	-	-	1	2,3%	2	1,5%	-	-	3	1,3%
	9	-	-	1	2,3%	4	3,0%	-	-	5	2,2%
	10	-	-	-	-	3	2,3%	-	-	3	1,3%
	11	-	-	1	2,3%	1	0,8%	1	3,1%	3	1,3%
Jahre											
	1	-	-	2	4,7%	9	6,8% (3)	3	9,4%	13	5,7%
	2	-	-	1	2,3%	1	0,8%	1	3,1%	3	1,3%
	3	-	-	-	-	1	0,8%	1	3,1%	2	0,9%
	4	1	4,8%	-	-	-	-	1	3,1%	2	0,9%
	5	-	-	-	-	1	0,8%	-	-	1	0,4%
mehr		2	9,5%	-	-	2	1,5%	3	9,4%	7	3,1%

(1) = 1 totale Duodenopankreatektomie
(2) = 1 Adenomenukleation und 1 distale Hemipankreatektomie
(3) = 1 distale Hemipankreatektomie

2. Therapieresultate

Bei 228 Patienten konnten die Überlebenszeiten ermittelt werden. Das führte zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 17).
Die postoperative Letalität (Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage) beträgt 32%.
Nur 12% aller Patienten lebten länger als 12 Monate und lediglich 4% erreichten die Fünfjahresheilung.
Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 4 - 5 Monaten, sie wurde von 28% der während der ersten 5 Jahre verstorbenen Patienten erreicht.
Im einzelnen brachte die palliative Therapie bezüglich der postoperativen Letalität mit 26% das günstigste Ergebnis, es folgen die Probelaparotomie mit 33%, die Resektionsverfahren mit 41% und die konservativ behandelten Fälle mit 57%.
Die durchschnittliche Überlebenszeit innerhalb der ersten 5 Jahre spricht für die Durchführung der Resektionsmethoden. Sie liegt bei 6 - 7 Monaten. Die palliativen Verfahren erzielten 4 - 5 Monate, die Probelaparotomien und die konservativ behandelten Fälle 3 - 4 Monate.
Die Zahl derjenigen Patienten, die innerhalb der ersten 5 Jahre verstarben, aber die durchschnittliche Überlebenszeit erreichten, betrug unter den probelaparotomierten 26%, den konservativ behandelten Patienten 14%, bei den kurativ operierten Patienten waren es 31% und bei den palliativ operierten 30%. 7% der probelaparotomierten, 14% der konservativ behandelten, 11% der palliativ und 28% der kurativ operierten Patienten lebten länger als ein Jahr. Sehr wahrscheinlich dürfte es sich allerdings bei den konservativ behandelten und den probelaparotomierten Fällen nicht um Malignome gehandelt haben.
Hingegen sind 6 von 12 (9%) palliativ behandelten und 5 von 6 (19%) kurativ operierten Fällen, die jeweils länger als 1 Jahr überlebten, eine mehr als 5-jährige Überlebenszeit aber nicht erreichten, histologisch gesichert.
Unter den beiden palliativ operierten Patienten, die länger als 5 Jahre lebten (2%) ist 1, unter den 3 kurativ operierten, die diese Zeit erreichten (9%), sind 2 histologisch gesichert.
Von den 32 Resektionsverfahren sind 28 partielle Duodenopankreatektomien (Tabelle 18). Die postoperative Letalität beträgt 43%. 29% lebten länger als ein Jahr, 11% erreichten eine Fünfjahresheilung. Die mit diesem Operationsverfahren erzielte durchschnittliche Überlebenszeit be-

trägt 6 - 7 Monate, 25% der während der ersten 5 Jahre verstorbenen Patienten überlebten diese Zeitspanne.

Tab. 18: Überlebenszeiten nach partieller Duodenopankreatektomie

Fallzahl		28	
Monate			
	0	12	42,9%
	1	1	3,6%
	2	-	-
	3	-	-
	4	2	7,1%
	5	2	7,1%
	6	1	3,6%
	7	1	3,6%
	8	-	-
	9	-	-
	10	-	-
	11	1	3,6%
Jahre			
	1	2	7,1%
	2	1	3,6%
	3	1	3,6%
	4	1	3,6%
	5	-	-
mehr			
		3	10,7%

Vergleicht man also die Erfolge nach partieller Duodenopankreatektomie mit den palliativ erreichten Erfolgen, so bleibt festzustellen, daß

- dieses Resektionsverfahren mit einer bedeutend höheren postoperativen Letalität einhergeht
- die durchschnittliche Lebenserwartung nach partieller Duodenopankreatektomie um 2 Monate höher liegt und
- die Spätergebnisse mit 29 gegenüber 11% bei erzielter einjähriger Überlebenszeit und mit 11 gegenüber 2% bei fünfjähriger Überlebenszeit günstiger ausfallen.

Die Durchsicht der Sektionsprotokolle ergab die in Tabelle 19 der Häufigkeit nach aufgeführten Todesursachen.

In manchen Fällen legten sich die Pathologen nicht fest, daraus ergaben sich dann mehrere Möglichkeiten. Dabei kann der Tod sowohl durch

Tab. 19: Todesursachen bei 50 Patienten, laut Aussage der Sektionsprotokolle

Therapie	Konservativ	PL	Palliativ	Kurativ	Summe
Fallzahl	7	9	25	9	50
Kachexie, Marasmus	-	4	5	-	9
Leberversagen	1	1	5	1	8
Peritonitis	-	1	2	5	8
Nahtinsuffizienz	-	-	2	5	7
Blutverlust	2	1	3	1	7
Lungenembolie, -infarkt	2	2	1	1	6
Pneumonie	1	1	3	1	6
Lebermetastasen	2	2	1	-	5
Subphrenischer Abszeß	-	-	3	1	4
Thrombose (Milzvenen, Pfortader)	1	-	1	1	3
Pankreasnekrose	-	-	3	-	3
Lungenödem	1	-	1	-	2
Nierenversagen	-	1	-	1	2
Cholangitischer Leberabszeß	-	-	1	-	1
Cholämische Nephrose	-	-	1	-	1
Apoplexie	1	-	-	-	1
Sepsis	-	-	1	-	1
Hirnmetastasen	-	-	1	-	1

jede einzelne Todesursache oder aber auch durch alle zusammen herbeigeführt worden sein. In der Tabelle sind diese Umstände berücksichtigt worden.
Die Angabe "Tod duch Herz- und Kreislaufversagen", die zahlenmäßig überwiegt (insgesamt 24), wurde nicht mit berücksichtigt, da sie für das Pankreaskarzinom nicht spezifisch genug ist. Somit tritt als häufigste Todesursache die Tumorkachexie in den Vordergrund.
Inwieweit die Peritonitis auf eine Nahtinsuffizienz zurückzuführen ist, konnte nicht genau festgestellt werden. In 5 von 8 Fällen traten allerdings Peritonitis und Nahtinsuffizienz zusammen auf.
In einem Fall ist eine gastro-intestinale Blutung mit einer Nahtinsuffizienz, in einem anderen sind Lebermetastasen mit Leberversagen kombiniert.
Während bei den Palliativoperationen die hauptsächlichen Todesursachen die Tumorkachexie und das Leberversagen sind, waren es bei den Resektionsverfahren Peritonitis und Nahtinsuffizienz.
Die jeweils häufigsten Todesursachen während der ersten 30 postoperativen Tage waren Leberversagen, Peritonitis und Blutungen zu je 18, Nahtinsuffizienz und Lungenembolie bzw. -infarkt zu je 15 und Kachexie bzw. Marasmus zu je 13 Prozent. Die Reihenfolge der restlichen Todesursachen entspricht der in Tabelle 19.
Sepsis führte während der ersten 30 postoperativen Tage nicht zum Tode.

III. Diskussion

Der Vergleich zweier 12-Jahreszeiträume bestätigt die Vermutung, daß das Pankreaskarzinom an Häufigkeit zunimmt. Eine Verdopplung der Zahlen innerhalb von 12 Jahren dürfte nicht nur auf der Verringerung einer weitgehend konstanten Dunkelziffer, was u.a. auf eine verbesserte diagnostische Erfassung oder auch ärztliche Versorgung zurückzuführen ist, beruhen.
Welche Ursachen bei der Entstehung des Karzinoms eine Rolle spielen, ist, abgesehen von wenigen bekannten Ausnahmen, noch weitgehend unklar. Das Rauchen, gewisse chemische Verbindungen, die Änderung bestimmter Umweltbedingungen und die Änderung der Ernährungsweise sind mutmaßliche Faktoren, die für die Entstehung des Pankreaskarzinoms Bedeutung erlangt haben.

Den größten Anteil an den Tumoren des Pankreas stellen die meist scirrhösen und teilweise verschleimenden Adenokarzinome, deren häufigste Matrix das Gangepithel ist. Öfter treten Inselzelltumoren auf, die sich von den B-Zellen des endokrin tätigen Drüsengewebes herleiten. Alle anderen vom endokrinen System des Pankreas abstammenden Tumoren, insbesondere die beschriebenen Syndrome oder die Beteiligung des Pankreas an der solitär oder familiär auftretenden Polyadenomatose sind extrem selten. Differentialdiagnostisch sind sie allerdings bedeutungsvoll, da sie bei Kenntnis ihrer typischen Merkmale von den Tumoren des exokrinen Drüsengewebes leicht abgegrenzt werden können.
In beiden Perioden ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der Tumoren des exokrinen Systems gleichgeblieben. Männer werden etwa doppelt so häufig befallen wie Frauen, und der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr.
Im eigenen Krankengut war der Tumor dreimal so oft im Kopf der Bauchspeicheldrüse lokalisiert wie im Körper und Schwanz zusammen. Die Summe der Ergebnisse von 1o verschiedenen Autoren ergab eine insgesamt 3,5 mal s große Anzahl der im Drüsenkopf lokalisierten Tumoren. Die Hauptlokalisation ist nach wie vor der proximale Drüsenteil, während das diffuse Auftreten des Malignoms am seltensten vorkommt.
Die Diagnostik des Bauchspeicheldrüsenkrebses richtet sich hauptsächlich nach anamnestisch erfaßbaren Symptomen. Dabei ist es nicht ohne weiteres möglich, sogenannte Früh-, Spät- oder Leitsymptome voneinander abzugrenzen, da der Zeitpunkt des Auftretens und die Intensität bestimmter Symptome von seiten des Patienten oft nicht genau erfaßt und vom subjektiven Empfinden modifiziert werden.
Wichtige Befunde sind Gewichtsabnahme, Obstipation, Durchfälle, Fettstühle und der gesamte Komplex der Bauchbeschwerden, und zwar Appetitlosigkeit, Übelkeit, Völlegefühl, Blähungen, Brechreiz oder gar Erbrechen. Weitere wichtige Symptome sind Schmerzen, Ikterus, die Courvoisiersche Gallenblase, der tastbare Tumor sowie Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt, Thrombose, Diabetes und Aszites.
Die größte Bedeutung ist dem Ikterus, den Schmerzen und der Gewichtsabnahme beizumessen. Sie treten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors zu oft sehr unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Die eigene Untersuchung ergab, daß die Gewichtsabnahme mit einer Beteiligung von 53% bis 61% den Oberbauchbeschwerden folgt, die in ihrer Gesamtheit mit über 62% am häufigsten auftreten und den Patienten während der Anamnese-

erhebung fast immer als früheste Veränderungen bewußt sind. Allerdings gibt es Untersuchungen, denen zufolge der Gewichtsverlust in etwa 94% der Fälle beteiligt war, was in diesem Fall seinen Charakter als Leitsymptom unterstreichen würde. Der Ikterus tritt, darin sind sich viele Autoren einig, umso häufiger auf, je näher der Tumor der Papille sitzt, was wegen der Behinderung des Galleabflußes verständlich ist. Er kann als Einzelsymptom oder zusammen mit Schmerzen auftreten. Dabei ist die Bezeichnung schmerzhafter Ikterus in jenen Fällen gerechtfertigt, in denen die Ursache für den Ikterus zugleich Ursache für die begleitenden Schmerzen ist. Das ist bei der tumorbedingten Kompression oder Obstruktion der Gallengänge der Fall. Umgekehrt ist die "schmerzlose Cholostase" auf ein Pankreaskopfkarzinom höchst verdächtig. Häufig allerdings kommen die Schmerzen unabhängig vom Ikterus, entweder aufgrund einer direkten Zerstörung sensibler Nervengeflechte, perineuraler Ausbreitung oder infolge einer den Tumor begleitenden Pankreatitis zustande.
In der eigenen Untersuchung wurden Schmerzen und gleichzeitiger Ikterus in 34 - 43% der Fälle noch vor dem alleinigen Auftreten der beiden Symptome in jeweils 20 - 28% festgestellt. Die Symptome heller Stuhl und dunkler Urin traten häufiger auf als der Ikterus (37 - 53%). Dies ist insofern bedeutungsvoll, als daß diese Symptome in allen anikterischen Fällen als Vorstadium eines malignen Verschlußikterus gedeutet werden können, da pathogenetisch derselbe Entstehungsmechanismus zugrunde liegt. Im Falle eines Tumorverdachtes muß somit diesen Symptomen große Beachtung gewidmet werden, zumal viele Autoren die Ansicht äußern, daß sich mit Auftreten eines Ikterus die Prognose bedeutend verschlechtert.
Diabetes, Verstopfung, Durchfälle und Aszites waren an der Symptomatik in 8 - 21% der Fälle beteiligt. Ursächlich dürften dabei wieder komprimierende und obstruierende Wachstumsvorgänge von seiten des Karzinoms infrage kommen. Daraus resultiert eine durch die Verlegung kleiner pankreatischer Ausführungsgänge und des D. pancreaticus erzwungene enzymatische Sekretionsumkehr mit konsekutiver Pankreatitis uns Selbstandauung. Eine früher oder später entstehende Pankreasachylie äußert sich dann sekundär in Durchfällen, Fettstühlen, Resten unverdauten Mageninhaltes im Stuhl und Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, während Verstopfung (Ileus) und Aszites (portale Hypertonie) primär auf die Ummauerung oder Kompression der jeweiligen Organe (Darm, Pfortader) zurückzuführen sind.
Bluterbrechen und Blut im Stuhl sind die am meisten für eine Selbstandauung der Drüse sprechenden Symptome. In 80 - 100% der Fälle konnte

beim Pankreaskarzinom okkultes Blut im Stuhl nachgewiesen werden. Bei den eigenen Patienten war diese Untersuchung nicht obligatorisch. Die klinisch sichtbaren Symptome Melaena und Hämatemesis wurden jedoch in bis zu 8% der Fälle gefunden, wobei man davon ausgehen muß, daß Blutspuren sicherlich häufiger hätten festgestellt werden können.
Besondere Aufmerksamkeit wird der Zuckerkrankheit gewidmet. Die Angaben über eine ätiologische Rolle fallen unterschiedlich aus. Während einerseits die Meinung vertreten wird, ein Diabetes, der jenseits des 50. Lebensjahres auftrete, sei immer Pankreaskarzinom-verdächtig, gibt ea anderen Untersuchungen zufolge keinen quantitativen Unterschied in der Disposition von Diabetikern und Nichtdiabetikern gegenüber Malignomen. Die eigenen Ergebnisse lassen diesbezüglich keine Schlußfolgerungen zu, in nur etwa 18% wurde Diabetes festgestellt.
Unter den Palpationsbefunden ist die tastbare Leber am häufigsten. Nimmt man aus der Anamnese das allein von der Empfindung des Patienten abhängige Symptom der Druckschmerzhaftigkeit heraus, so folgt als zweithäufigster Befund die Courvoisiersche Gallenblase. Immerhin wird aufgrund entsprechender Untersuchungen in der Literatur die Ansicht vertreten, daß bei einer tastbaren Gallenblase und gleichzeitigem Verschlußikterus absolute Operationsindikation besteht, ohne daß weitere diagnostische Maßnahmen notwendig sind, und daß eine Lebervergrößerung bei anikterischen Patienten in etwa 75% auf Lebermetastasen hinweist.

Bei einem Vergleich der ersten mit den folgenden 12 Jahren fällt auf, daß die Reihenfolge der nach Häufigkeit geordneten Befunde nahezu völlig identisch ist. Statistisch betrachtet existiert beim Pankreaskarzinom also offenbar eine typische symptomatische Konfiguration, die über einen langen Zeitraum unverändert ist. Bei Auftreten aller oder zumindest des überwiegenden Teils dieser Symptome wäre folglich eine anamnestisch erhobene, definitive Diagnose möglich, zumindest aber sollte ziemlich früh an ein Pankreaskarzinom gedacht werden, wenn diese Symptome im Alter von 55 - 65 Jahren festgestellt werden.
In der zweiten Periode haben an Häufigkeit abgenommen: die Oberbauchbeschwerden, die Gewichtsabnahme, heller Stuhl und dunkler Urin, das gleichzeitige Auftreten von Schmerzen und Ikterus, Verstopfung, Durchfälle sowie alle Palpationsbefunde. Es ließe sich also vermuten, daß die Patienten früher den Arzt aufgesucht haben, bzw. eine Einweisung in die Klinik zu einem früheren Zeitpunkt erfolgte als in den 12 Jahren

zuvor. Zu erwarten wäre daher eventuell eine Verbesserung der Prognose. Betrachtet man allerdings die Prozentzahlen der gewählten Therapie im Vergleich beider Zeiträume, so ergibt sich folgendes: in der zweiten Periode wurden 14% weniger Patienten palliativ operiert. Diese 14% verteilen sich zu 2% auf die konservative Therapie, zu 6% auf die Probelaparotomie und zu 6% auf die kurative Therapie, die somit um diese Größenordnungen in der zweiten Periode an Häufigkeit zugenommen haben. Das heißt, in der Zeit von 1967 - 1978 hat die Zahl der aussichtslosen Fälle um 8% zugenommen, während die Zahl derjenigen, die eine erfolgreiche Resektion in Aussicht stellten, um 6% zugenommen haben. Betrachtet man ferner, daß die 14% weniger palliativ Operierten zwar hätten palliativ operiert werden können, was aber früher oder später sicher zum Tode geführt hätte, so bleiben in der Bilanz lediglich die 2% über, um die die Summe der konservativ behandelten und probelaparotomierten Fälle, den kurativ operierten gegenübergestellt, zugenommen hat. Damit hat sich die Prognose trotz einer geringeren Häufigkeit gewisser Befunde in der zweiten Periode eher verschlechtert.

Stehen auf dem Wege zu einer möglichst frühen Diagnose immer noch anamnestisch zu ermittelnde Befunde im Vordergrund, so sind die Bestrebungen, über Laboruntersuchungen oder mittels Röntgen- oder Lokalisationsdiagnostik zum Erfolg zu kommen, intensiv und weitläufig. Ebenso häufig wie statistisch abgesicherte Erfolge der einen oder der anderen Methode sind zugleich allerdings die statistisch abgesicherten Gegenbeweise, und die Treffsicherheit und Aussagekraft verschiedener in der Literatur diskutierter Neuerungen auf dem Gebiet der Diagnostik sind weiterhin zweifelhaft.

Inwieweit der Urobilinogengehalt im Stuhl von weniger als 5 mg pro Tag spezifisch für einen malignen Verschlußikterus ist, wird genauso über einen längeren Zeitraum ermittelt werden müssen, wie die Relevanz tumorabhängiger Antigen-Antikörper-Reaktionen oder der Leukozytenadhärenz-Hemmtests.

Röntgenverfahren geben schon bessere Hinweise innerhalb der Tumordiagnostik. Während in der Literatur mehrfach die Bedeutung der hypotonen Duodenographie hervorgehoben wird, brachte dieses Verfahren in der eigenen Untersuchung keine bemerkenswerten Erfolge, wohingegen die Coeliacographie mit einer Treffsicherheit von 10 zu 1 einen Tumor erkennen ließ, der intraoperativ oder intra sectionem bestätigt wurde.

Bei der MDP überwogen zwar die zutreffenden Aussagen, jedoch lieferte dieses Verfahren immerhin in 47 von 116 Fällen keinerlei Anhaltspunkte, die auf einen bestehenden Tumor hindeuteten. Die Szintigraphie hat in ihrer Aussagekraft enttäuscht; die wichtigsten gegenwärtig diskutierten Verfahren sind die Sonographie und die Computertomographie.

Die für die Therapie entscheidende Frage, die sich viele Chirurgen seit der Möglichkeit, das Pankreas teilweise oder ganz zu resezieren, stellen, besteht in der Alternative dieser Resektionsmethoden zu den Entlastungsoperationen. Ein Vergleich beider Möglichkeiten mißt sich an der postoperativen Letalität, der durchschnittlichen, einjährigen und der fünfjährigen Überlebenszeit.
Die größte Bedeutung für die Therapie des Adenokarzinoms fällt gegenwärtig der partiellen Duodenopankreatektomie zu, die von WHIPPLE im Jahre 1935 beschrieben und seither oft hinsichtlich der Resektion und Rekonstruktion modifiziert worden ist. Seitdem es medizinisch möglich ist, die wichtigsten Drüsenfunktionen medikamentös zu ersetzen, beschäftigen sich viele Chirurgen mit der totalen Duodenopankreatektomie. Die umfassendste Operationsmöglichkeit, innerhalb derer das gesamte Organ entfernt wird, die sogenannte regionale Pankreatektomie, beschränkt sich dabei nicht nur auf die zusätzliche Entfernung der Milz, des Magens, des Duodenums und der Ausräumung der regionalen Lymphknoten. Es werden auch wichtige Abdominalgefäße (A. hepatica, A. mesenterica sup., Tr. coeliacus) reseziert und durch Gefäßprothesen ersetzt.

Vergleicht man die partielle Duodenopankreatektomie mit der Gesamtheit der palliativen Operationen, wobei diese bezüglich ihrer Erfolge als weitgehend einheitlich beurteilt werden, so überwiegen die positiven Aspekte beim Resektionsverfahren. Die Mehrzahl der Autoren stellt fest, daß die postoperative Letalität in den letzten Jahren zurückgegangen ist, und die Häufigkeit sowohl der durchschnittlichen als auch der längsten Überlebenszeit zugenommen hat. Außerdem sei allein das Resektionsverfahren geeignet, Dauerheilungen zu erzielen. Die Erfolge innerhalb des eigenen Krankengutes bestätigen dies, allerdings bei einer postoperativen Letalität von 43%. Zwar lag die Anzahl derjenigen Patienten, die die jeweils durchschnittliche Überlebenszeit erreichten, bei den palliativ operierten um 2% höher als bei den kurativ operierten, doch lebten pankreatektomierte Patienten im Schnitt 2 Monate länger. Außer-

dem erreichten 8% mehr Patienten die einjährige und 9% mehr die fünfjährige Überlebenszeit als bei den palliativen Verfahren.
Berücksichtigt man bei der Beurteilung der Therapie die jeweils häufigsten Todesursachen, so stehen Tumorkachexie und Leberversagen bei palliativem Vorgehen der Peritonitis und Nahtinsuffizienz beim Resektionsverfahren gegenüber. Die Beseitigung dieser beiden Komplikationen würde im Falle der kurativen Therapie sicherlich zu einer Senkung der postoperativen Letalität führen. Immerhin ist nämlich in 18% der Fälle die Peritonitis und in 15% der Fälle die Nahtinsuffizienz für die frühe Sterblichkeit verantwortlich.
Inwieweit die totale Pankreatektomie gegenüber der partiellen Duodenopankreatektomie oder der regionalen Pankreatektomie günstigere oder ungünstigere Ergebnisse erzielt, läßt sich aufgrund der wenigen Erfahrungen, die mit den noch radikaleren Methoden gemacht worden sind, gegenwärtig nicht genau abschätzen. Bei der Entfernung des gesamten Organs hat man zumindest die bioptische Unsicherheit ausgeschaltet, die bei der partiellen Duodenopankreatektomie eine primäre Ursache für die Mißerfolge darstellt.
Während bei der regionalen Pankreatektomie die lange Operationsdauer, im Schnitt 10 Stunden, als negatives Kriterium im Vordergrund steht, ergibt sich durch dieses Verfahren eine beträchtliche Erweiterung der Indikationsgrenzen. Die im eigenen Krankengut ermittelte Operationsfähigkeit ergab, daß von 241 Patienten nur 33 die Durchführung eines Resektionsverfahrens verantworten ließen, darunter waren lediglich 29 (12%) partielle Duodenopankreatektomien. Bei geplanter regionaler Pankreatektomie wären eine Infiltration oder Ummauerung der Mesenterialgefäße, der Pfortader, Aorta oder V. cava und weitläufige Metastasen in den regionalen Lymphknoten keine Kontraindikationen. Einerseits würden dadurch bedeutend mehr Patienten die Chance erhalten, radikal operiert zu werden, andrerseits würde ein Tumor in jenen Fällen noch radikaler entfernt werden können, in denen nach gegenwärtiger Indikation eine partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt werden würde. Im Endeffekt bleibt abzuwarten, inwieweit diese Vermutungen in der Praxis bestätigt werden.

IV. Zusammenfassung

Bei 238 in den Jahren 1955 - 1978 in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn registrierten Patienten ergab die Diagnose ein Pankreaskarzinom. Der Gipfel des Erkrankungsalters liegt zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr.
Aufgrund der eigenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung einschlägiger Literaturmitteilungen muß bei therapieresistenten Oberbauchbeschwerden so früh wie möglich an ein Pankreaskarzinom gedacht werden.

Das Auftreten von hellem Suhl und dunklem Urin muß dabei in allen anikterischen Fällen den dringenden Verdacht eines entstehenden malignen Verschlußikterus aufkommen lassen.
Die Coeliacographie zeigte innerhalb der Röntgendiagnostik mit 31 von 34 zutreffenden Voraussagen die höchste Treffsicherheit.
Obwohl mit der Zeit die Häufigkeit vieler Symptome abnahm, hat sich die Prognose des Pankreaskarzinoms verschlechtert. Bei 68 Patienten war das Karzinom bereits inoperabel, bei 140 Patienten war eine Palliativoperation noch möglich, und nur 33 wurden kurativ operiert.

Insgesamt wurden 29 partielle Duodenopankreatektomien durchgeführt. Dieses Resektionsverfahren hatte eine postoperative Letalität von 43%.
Peritonitis und Nahtinsuffizienz waren dabei die häufigsten Todesursachen.
Die durchschnittliche Überlebenszeit nach partieller Duodenopankreatektomie lag mit 6 - 7 Monaten um 2 Monate höher als bei den palliativen Operationen, und 8% mehr Patienten erreichten die einjährige und 9% mehr die fünfjährige Überlebenszeit.
Abschließend betrachtet, sind die Erfolgsaussichten im Falle der Resektion günstiger zu beurteilen.
Bei Aufrechterhaltung der vereinzelt und in geringer Zahl beschriebenen Erfolge mit der totalen oder der sogenannten regionalen Pankreatektomie wären diese Operationen trotz der langen Operationszeiten das Mittel der Wahl zur Bekämpfung des Pankreaskarzinoms.

B. Anhang

Verzeichnis des Krankengutes

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
I.	Konservativ			
	a) Überlebende			
	1. E. W.	m	67	1291/75
	b) Verstorbene			
	1. J. G.	m	66	102/57
	2. M. W.	w	55	876/60
	3. A. S.	m	52	1610/60
	4. K. J.	w	71	470/63
	5. M. J.	w	73	239/64
	6. W. H.	w	65	643/65
	7. M. M.	m	57	1482/66
	8. M. K.	w	63	1218/68
	9. J. L.	m	65	807/69
	10. E. S.	m	72	1204/69
	11. A. L.	m	67	1240/69
	12. F. J.	m	61	1558/69
	13. J. H.	m	64	109/70
	14. G. A. H.	m	77	1999/70
	15. G. P.	m	37	2638/70
	16. J. R.	m	60	1461/73
	17. R. G.	w	63	1000/74
	18. J. N.	m	54	1589/76
	19. G. F.	m	69	2860/76
	20. W. D.	m	63	691/78
	c) Nicht aufgeklärt			
	1. P. F.	m	48	2964/69
	2. N. M.	w	72	3316/74
II.	Probelaparotomie			
	a) Überlebende			
	1. H. D.	m	38	1235/77
	b) Verstorbene			
	1. S. H.	w	57	2340/58
	2. P. L.	m	58	51/61
	3. N. S.	m	60	1012/61
	4. E. S.	w	62	1471/61
	5. A. A.	w	49	2197/61
	6. K. K.	w	59	2786/62

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
7.	C. R.	w	56	2843/62
8.	E. M.	m	62	2456/64
9.	J. M.	m	65	447/65
10.	H. R.	m	53	2606/65
11.	W. W.	m	55	2134/66
12.	A. W.	m	61	2737/66
13.	K. M.	m	66	2261/67
14.	P. B.	m	27	2791/67
15.	W. G.	m	26	3336/67
16.	F. M.	m	57	548/68
17.	L. H.	m	52	2038/68
18.	E. K.	w	64	289/69
19.	F. V.	m	46	451/70
20.	H. W.	w	42	1973/70
21.	F. R.	m	55	560/71
22.	G. W.	m	44	576/71
23.	H. H. B.	m	37	1342/71
24.	K. H. S.	m	51	1810/71
25.	H. N.	m	65	1921/71
26.	N. P.	w	51	2299/71
27.	M. R.	w	58	3148/71
28.	H. K.	w	58	1052/72
29.	H. P.	m	63	1804/72
30.	H. B.	m	52	877/73
31.	B. L.	m	56	2089/73
32.	L. F.	m	52	753/74
33.	P. S.	m	58	2581/74
34.	K. D. R.	m	35	485/75
35.	D. L.	w	61	962/75
36.	M. J.	w	49	1437/75
37.	B. H.	w	52	2287/75
38.	O. E.	m	58	3076/75
39.	A. S.	m	61	119/76
40.	E. R.	w	59	1215/76
41.	H. J.	m	62	2049/77
42.	S. K.	w	76	2492/77

c) Nicht aufgeklärt

1.	M. S.	w	62	3283/57
2.	M. S.	m	22	2782/74

III. Palliativ

a) Überlebende

1.	E. Z.	m	33	1993/62

b) Verstorbene

1.	G. V.	m	50	2633/55
2.	W. B.	m	51	2834/55
3.	C. K.	m	43	325/56

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
4.	W. W.	m	52	1897/56
5.	P. K.	m	36	2427/56
6.	E. K.	w	59	194/57
7.	A. H.	m	52	195/57
8.	J. H.	m	55	1461/57
9.	J. W.	m	52	2015/57
10.	B. W.	m	52	2224/57
11.	A. F.	m	64	512/58
12.	E. S. K.	m	73	1003/58
13.	K. N.	w	53	1548/58
14.	R.H.	m	47	2017/58
15.	M. J. N.	m	56	877/59
16.	E. T.	m	68	951/59
17.	P. F.	m	45	929/60
18.	O. F.	m	59	2448/60
19.	M. G.	w	57	2595/60
20.	A. L.	w	55	2799/60
21.	G. R.	w	34	3038/60
22.	P. P.	m	79	738/61
23.	H. N.	m	55	888/61
24.	K. H.	m	59	1513/61
25.	K. B.	m	56	1760/61
26.	R. P.	m	75	2369/61
27.	J. J.	m	67	17/62
28.	J. H.	m	71	18/62
29.	C. S.	m	68	2000/62
30.	P. U.	m	54	2093/62
31.	P. H.	m	52	2299/62
32.	C. H.	w	76	2428/62
33.	F. S.	m	61	2907/62
34.	C. B.	m	53	372/63
35.	H. H.	w	58	663/63
36.	A. H.	m	38	1173/63
37.	H. M.	m	61	1795/63
38.	T. L.	w	70	2030/63
39.	D. P.	m	34	2413/63
40.	K. M.	w	74	1089/64
41.	M. O.	w	36	2314/64
42.	I. S.	w	47	2341/64
43.	S.C.	m	65	2477/64
44.	M. G.	w	61	2735/64
45.	M. L.	w	41	433/65
46.	J. K.	m	76	766/65
47.	A. S.	m	54	768/65
48.	G. G.	w	52	1973/65
49.	M. S.	m	62	812/66
50.	E. H.	w	64	1247/66
51.	K. H.	m	57	1477/66
52.	A. M.	m	46	2630/66
53.	M. T.	w	64	2761/66
54.	M. P.	w	64	789/67
55.	W. L.	m	51	1099/67
56.	J. H.	m	57	2026/67
57.	A. S.	w	65	2262/67
58.	O. T.	m	37	3297/67

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
59.	F. D.	m	49	96/68
60.	H. M.	w	51	161/68
61.	G. H.	m	42	178/68
62.	A. A.	w	54	697/68
63.	M. N.	w	54	1731/68
64.	G. A.	w	71	1765/68
65.	M. L.	w	58	1766/68
66.	W. S.	m	60	2290/68
67.	P. H.	m	58	2318/68
68.	J. S.	m	80	163/69
69.	E. N.	m	70	1809/69
70.	F. B.	m	70	1809/69
71.	E. W.	w	61	1961/69
72.	C. R.	w	49	2195/69
73.	F. S.	w	60	2356/69
74.	J. S.	m	52	2384/69
75.	F. K. A.	m	72	2999/69
76.	E. W.	w	47	3075/69
77.	A. M.	m	61	3137/69
78.	P. J.	m	43	1375/70
79.	F. G. G.	m	61	2188/70
80.	H. S.	m	70	2552/70
81.	H. F.	m	61	2764/70
82.	H. M.	w	60	2849/70
83.	J. M.	m	64	2924/70
84.	A. G.	w	70	1369/71
85.	M. B.	w	69	1586/71
86.	M. S.	w	60	2155/71
87.	H. W.	w	58	2173/71
88.	H. B.	w	72	2258/71
89.	H. M.	m	69	2613/71
90.	W. H.	m	58	3441/71
91.	A. W.	m	57	766/72
92.	K. L.	m	63	2536/72
93.	W. J.	m	60	2711/72
94.	B. S.	m	45	359/73
95.	M. H.	w	81	817/73
96.	M. K.	w	70	963/73
97.	V. M.	m	59	1643/73
98.	T. G.	w	80	2017/73
99.	R. B.	m	68	2543/73
100.	K. S.	w	70	307/74
101.	E. P.	w	52	1051/74
102.	J. S.	m	54	1081/74
103.	H. J. W.	m	65	2239/74
104.	G. M.	m	67	2452/74
105.	K. S.	m	67	3057/74
106.	A. O.	m	47	3242/74
107.	H. M.	m	56	191/75
108.	S. L.	w	61	408/75
109.	R. L.	m	58	946/75
110.	E. S.	m	64	1216/75
111.	J. B.	m	63	1363/75

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
112.	T. M.	w	55	1485/75
113.	F. P.	m	58	1495/75
114.	H. D.	m	56	2223/75
115.	R. K.	m	52	2341/75
116.	G. M.	m	71	327/76
117.	G. H.	w	73	492/76
118.	J. M.	m	59	2303/76
119.	K. L.	m	56	2768/76
120.	K. P.	m	74	815/77
121.	A. R.	w	64	853/77
122.	H. B.	m	53	1691/77
123.	M. B.	m	77	2093/77
124.	J. S.	m	53	2159/77
125.	F. S.	m	45	2361/77
126.	C. D.	m	70	2916/77
127.	M. A.	w	70	3201/77
128.	E. G.	m	50	1626/78
129.	H. S.	m	58	2035/78
130.	B. K.	m	77	2185/78
131.	F. L.	m	51	2677/78
132.	E. P.	w	57	2735/78
133.	W. L.	m	37	2944/78
	c) Nicht aufgeklärt			
1.	M. O.	w	43	2786/57
2.	W. M.	m	58	892/58
3.	J. M.	m	62	1628/65
4.	A. T.	m	58	2628/65
5.	A. P.	w	75	1003/72
6.	W. G.	m	49	3098/77
IV.	Kurativ			
	a) Überlebende			
1.	M. L.	w	64	2743/72
2.	G. D.	w	66	1253/73
3.	F. G.	m	50	1669/74
4.	E. B.	m	61	3063/75
5.	B. F.	w	16	2455/78
	b) Verstorbene			
1.	A. H.	w	39	1193/59
2.	M. W.	w	64	3006/60
3.	A. D.	w	63	2398/62
4.	O. S.	m	65	2225/63
5.	R. W.	m	48	2634/65
6.	L. W.	w	57	612/66
7.	E. K.	m	42	859/66

	Initialen	Geschlecht	Alter	Journal-Nr.
8.	P. T.	m	52	890/66
9.	C. G.	m	63	2799/66
10.	H. E.	m	52	2129/67
11.	S. S.	w	66	3174/67
12.	M. S.	w	64	423/69
13.	P. S.	m	58	436/69
14.	U. K.	w	52	928/69
15.	A. F.	w	54	564/70
16.	G. G.	m	40	448/71
17.	S. H.	m	54	2821/71
18.	H. D.	w	58	2995/72
19.	W. E.	m	61	910/73
20.	I. K.	w	49	989/73
21.	R. V.	m	64	1922/73
22.	C. F.	m	64	1530/72
23.	H. K.	m	48	916/75
24.	W. B.	m	74	3092/75
25.	J. G.	m	63	1333/76
26.	G. G.	w	69	2137/78
27.	E. M.	m	58	2704/78

c) Nicht aufgeklärt

1.	P. N.	m	41	820/72

C. Literaturverzeichnis

1. ANDERSSON, A. und BERGDAHL, L.
Carcinoma of the pancreas.
Am Surg 42:173, 1976

2. ASTON, S.J. und LONGMIRE, W.P.
Pancreaticoduodenal resection.
Arch Surg 106:813, 1973

3. ASTON, S.J. und LONGMIRE, W.P.
Management of the pancreas after pancreaticoduodenectomy.
Ann Surg 179:322, 1974

4. BATES, R.R. Chemical carcinogenesis and the pancreas.
J Surg Onc 7:143. 1975

5. BEALL, M.S., ARBOR, A., DYER, G.A., STEPHENSON, H.E.
Disappointments in the management of patients with malignancy of pancreas, duodenum, and common bile duct.
Arch Surg 101:461, 1970

6. BECKER, V. Pankreas-Carcinom, Pathologisch-anatomische Grundlagen.
Langenbecks Arch Chir 339:219, 1975

7. BECKER, V., KÜMMERLE, F., SCHIER, J., LENNER, V., LONDONG, W.
Tumoren des Pankreas.
Pankreas Handb Inn Med
5. Aufl., Band 3, Teil 6
Berlin-Heidelberg-New York 1976
Herausgeber: Forell, M.M.

8. BEDACHT, R. und V. BARY, S.
Das Karzinom des Pankreas und Duodenum.
Chir Prax 20:379, 1975/76

9. BEHRENDT, W. Ein Beitrag zur Pathologie des A-Zellkarzinoms.
Zentralbl f allg Path u path Ana
104:199, 1962/63

10. BERGER, L.A., AGNEW, J.E., CHUDLEIGH, P.M., SUMMERFIELD, J.A., RHODES, J.M. HORROCKS, R.A., ELIAS, E.
Screening for pancreatic disease: a comparison of grey-scale ultrasonography and isotope scanning.
Lancet 1 (8117):633, 1979

11. BLUMGART, J.H. Duodenescopy and endoscopic retrograde choledochopancreatography: present position in relation to periampullary and pancreatic cancer. J Surg Onc 7:107, 1975

12. BRAASCH, J.W. und GRAY, B.N. Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality. Am J Surg 133:480, 1977

13. BROOKS, J.R. und CULEBRAS, J.M. Cancer of the pancreas. Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy Am J Surg 131:516, 1976

14. CARTER, S.K. und COMIS, R.L. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. Cancer Treat Rev 2:193, 1976

15. CASSEBAUM, W.H. Resection of superior mesenteric vessels in pancreatectomy N Y State J Med 71:366, 1971

16. CASTELLANOS, J., MANIFACIO, G., LILLEHEI, R.C., SHATNEY, C.H. Total pancreatectomy for ductal carcinoma of the pancreas: current status Am J Surg 131:595, 1976

17. CHEARS, W.C., THOMPSON, J.E., HUTCHESON, J.B., PATTERSON, C.O. Pancreatic islet tumor with severe diarrhea. Am J Med 29:529, 1960

18. COLLINS, J.J., CRAIGHHEAD, J.E., BROOKS, J.R. Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. N Engl J Med 274:599. 1966

19. CREMER, B. und BECK, K. Pankreasoperationen. Pankreas Handb Inn Med 5. Aufl., Band 3, Teil 6 Berlin-Heidelberg-New York 1976 Herausgeber: Forell, M.M.

20. CREUTZFELDT, W., KERN, E., KÜMMERLE, F., SCHUMACHER, J.
Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen - Indikationen, Ergebnisse, Folgeerscheinungen.
Ergebn Inn Med Kinderheilk 16:79, 1961

21. CRILE, G.
The advantage of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma.
Surg Gynec Obstet 130:1049, 1970

22. DARDIK, H., DARDIK, I.I., SPREYREGEN, S., BECKER, N., GLIEDMANN, M.L.
Total pancreatectomy with primary mesenteric vascular reconstruction.
Am J Surg 129:691, 1975

23. DINSTL, K., PIZA, F., SCHIESSEL, R.
Relaparotomie und Restpankreatektomie - Ein aussichtsreiches Vorgehen bei chirurgischen Komplikationen nach partieller Duodenopankreatektomie.
Chirurg 45:263, 1975

24. DOUGLASS, H.O.
Carcinoma of the head of the pancreas and periampullary region.
Surg Annu 6:161, 1975

25. DOUGLASS, H.O., RUSSO, A.J., HOWELL, J.H., MOORE, M.C., ARBUCK, S.G., CHU, T.M., GOLDROSEN, M.H.
Selectivity of the micro-leukocyte adherence inhibition assay in pancreatic cancer.
Cancer 43 (3):1084, 1979

26. DRUCKREY, H., IVANKOVIC, S., BÜCHELER, J., PREUSSMANN, R., THOMAS, C.
Erzeugung von Magen- und Pankreaskrebs beim Meerschweinchen durch Methylnitrosoharnstoff und -urethan.
Z Krebsforsc 72:167, 1968

27. ELLISON, E.H. und WILSON, ST.D.
The Zollinger-Ellison-Syndrome: re-appraisal and evaluation of 260 registered cases.
Ann Surg 160:512, 1964

28. ENDERLIN, F. und V. HUBEN, R.
20 Jahre periampulläres Karzinom. Verfahrenswahl und postoperative Komplikationen.
Helv Chir Acta 42:557, 1976

29. FEDUSKA, N.J., DENT, T.L., LINDENAUER, S.M., ARBOR, A.
Results of palliative operations for carcinoma of the pancreas.
Arch Surg 103:330, 1971

30. FONKALSRUD, E.W., DILLEY, R.B., LONGMIRE, W.P.
Insulin secreting tumors of the pancreas.
Ann Surg 159:730, 1964

31. FORREST, J.F. und LONGMIRE, W.P.
Carcinoma of the pancreas and periampullary region.
Ann Surg 189 (2):129, 1979

32. FORTNER, J.G. Regional resection of cancer of the pancreas. A new surgical approach.
Surgery 73:307, 1973

33. FORTNER, J.G. Recent advances in pancreatic cancer.
Surg Clin North Am 54:859, 1974

34. FORTNER, J.G., KIM, D.K., CUBILLA, A., TURNBULL, A., PAHNKE, L.D., SHILS, M.E.
Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection.
Ann Surg 186:42, 1977

35. FRIESEN, ST.R., HERMRECK, A.S., MANTZ, F.A.
Glucagon, gastrin, and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas, and stomach: polypeptide "apudomas" of the foregut.
Am J Surg 127:90, 1974

36. FUCHSJÄGER, N. Ergebnisse nach partieller Duodenopankreatektomie.
Wien klin Wschr 85:147, 1973

37. GALLITANO, A., FRANSEN, H., MARTIN, R.G.
Carcinoma of the pancreas: results of treatment.
Cancer 22:939, 1968

38. GOLDROSEN, M.H., RUSSO, A.J., HOWELL, J.H., LEVESON, S.H., MOORE, M.C., HOLYOKE, E.D., DOUGLASS, H.O.
Evaluation of micro-leukocyte adherence inhibition as an immunodiagnostic test for pancreatic cancer.
Cancer Res 39:633, 1979

39. GOLDSMITH, H.S., GHOSH, B.C., HUVOS, A.G.
Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy.
Surg Gynec Obstet 132:87, 1971

40. GUDJONSSON, B. und SPIRO, H.M.
Biopsy techniques in the dianosis of pancreatic cancer.
Gastroenterology 75 (4):726, 1978

41. GÜTGEMANN, A., REIFFERSCHEID, M., PHILIPP, R.
Reanastomosierung bei Narbenstenosen des Choledochus und Hepaticus.
Chirurg 32:161, 1961

42. GÜTGEMANN, A. Reanastomosierung von Gallengangsstenosen.
Langenbecks Arch Chir 301:348, 1962

43. HAAGA, J.R. und REICH, N.E.
Optimal diagnostic management of suspected pancreatic carcinoma.
CT 2(2):153, 1978

44. HAYASHI, Y. und HASEGAVA, T.
Experimental pancreatic tumor in rats after intravenous injection of 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide.
Gann 62:329, 1971

45. HEDRI, E. Über die Ergebnisse der Radikaloperation des Pankreaskarzinoms.
Klin Med 16:131, 1961

46. HEGEMANN, G. Pankreaskopfkarzinom. Diagnose, Indikation, Operationstechnik, Ergebnisse
Bruns' Beitr klin Chir 216:97, 1969

47. HEISIG, N. Über das Pankreaskarzinom: Symptomatik, Diagnostik, Therapie.
Z Gastroenterol 6:163, 1968

48. HERTZBERG, J. Pancreatico-duodenal resection and by-pass operation in patients with carcinoma of the head of the pancreas, ampulla, and distal end of the common duct.
Acta Chir Scand 140:523, 1975

49. HINES, L.H. und BURNS, R.P.
10 Years experience treating pancreatic and periampullary cancer
Am Surg 42:441, 1976

50. HOFFMANN, R.E. und DONNEGIN, W.L.
Experience with pancreatoduodenectomy in a cancer hospital.
Am J Surg 129:292, 1975

51, HOLLENDER, L.F. und MEYER, C.
Operative Behandlung des Pankreaskarzinoms.
Zentralbl Chir 103,2:1256, 1978

52. HOWARD, J.M. Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality.
Ann Surg 168:629, 1968

53, JAIN, K.M., BRIEF, D.K., NOZICK, J.
Carcinoma of the pancreas: fifteen years experience.
Am Surg 45(1):15, 1979

54. KAVLIE, H. und WHITE, T.T.
Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals.
Ann Surg 175:326, 1972

55. KLAPDOR, R. PIETSCH, H., SCHREIBER, H.W.
Diagnostik des Pankreaskarzinoms.
Die Medizinische Welt 30:1217, 1979

56. KLINE, T.S., JOSHI, L.P., GOLDSTEIN, F.
Preoperative diagnosis of pancreatic malignancy by the cytologic examination of duodenal secretions.
Am J Clin Pathol 70(6):851, 1978

57. KÖLE, W. und MAIER, J.
Zur Symptomatologie, Diagnostik und chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms. Ergebnisse.
Wien klin Wschr. 82:753, 1970

58. KRAFT, A.R., TOMPKINS, R.K., ZOLLINGER, R.M.
Recognition and management of the diarrheal syndrome caused by nonbeta islet cell tumors of the pancreas.
Am J Surg 119:163, 1970

59. KRAFT-KINZ, J. und PREXL, H.J.
Kurative Operationen beim Pankreas-Carcinom.
Langenbecks Arch Chir 339:275, 1979

60. KREMER, K. BERGHAUS, H., DÜWELL, J., FILTHAUT, W.
Erfolgsaussichten von Radikaleingriffen bei den sogenannten peripapillären Carcinomen.
Chirurg 38:278, 1967

61. KÜMMERLE, F., BECK, K., TENNER, R.
Leben ohne Pankreas.
Dtsch med Wschr 94:691, 1969

62. KÜMMERLE, F. Die spezielle Diagnostik und operative Behandlung des Pankreas- und Papillenkarzinoms.
Mkurse ärztl Fortbild 21:17, 1971

63. KÜMMERLE, F., KIRSCHNER, P., MANGOLD, G.
Zur Klinik und Chirurgie des Pankreaskarzinoms.
Dtsch med Wschr 101:729, 1976

64. KÜMMERLE, F. und RÜCKERT, K.
Chirurgie des endokrinen Pankreas in der Bundesrepublik. Ergebnisse einer Umfrage.
Dtsch med Wschr 103:729, 1978

65. LANSING, P.B., BLALOCK, J.B., OCHSNER, J.L.
Pancreaticoduodenectomy: a retrospective review of 1959 to 1969.
Am Surg 38:79, 1972

66. LEADBETTER, A., FOSTER, R.S., HAINES, C.R.
Carcinoma of the pancreas. Results from the Vermont tumor registry.
Am J Surg 129:356, 1975

67. LONGMIRE, W.P. und SHAFEY, O.A.
Certain factors influencing survival after pancreaticoduodenal resection for carcinoma.
Am J Surg 111:8, 1966

68. MACKIE, C.R., BOWIE, J., COOPER, M.J., KUNZMANN, A., MOOSSA, A.R.
Prospective evaluation of gray scale ultrasonography in the diagnosis of pancreas cancer.
Am J Surg 136(5):575, 1978

69. MACKIE, J.A., RHOADS, J.E., PARK, C.D.
Pancreaticogastrostomy.
A further evaluation.
Ann Surg 181:541, 1975

70. McCORMICKS, J.S. und THOMSON, J.W.W.
Carcinoma of the pancreas.
J R Coll Surg Edinb 19:286, 1975

71. McGAVRAN, M.H., UNGER, R.H., RECANT, L., POLK, H.C., KILO, C., LEVIN, M.E.
A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas.
N Engl J Med 274:1408, 1966

72. McLAUGHLIN, C.W., DELAVAN, J.W., COE, J.D.
What to expect in cancer of the pancreas.
Med Times 103:104/111, 1975

73. NAKASE, A., MATSUMOTO, Y., UCHIDA, K., HONJO, I.
Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan.
Ann Surg 185:52, 1977

74. NENTWICH, H.J. und UNREIN, H.-D.
Hyperinsulinismus durch Pankreas-Betazellhyperplasie.
Kinderärztl Praxis 41:482, 1973

75. PEIPER, H.-J. und CREUTZFELDT, W.
Endokrine Tumoren des Gastro-intestinaltraktes.
Chirurg 46:194, 1975

76. PEYSTER, F.A. de Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas.
Surg Clin N Am 50:133, 1970

77. POPE, N.A. und FISH, J.C.
Palliative surgery for carcinoma of the pancreas.
Am J Surg 121:271, 1971

78. POUR, P., KRÜGER, F.W., CHEM, D., ALTHOFF, J., CARDESA, A., MOHR, U.
Cancer of the pancreas in the Syrian golden hamster.
Am J Path 76:349, 1974

79. RICK, W. Klinische Chemie und Mikroskopie
3. Aufl.
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1974

80. RÖTZSCHER, V.M., ULRICH, B., MOSCHINSKI, D., FUCHS, A., JACOBS, G.
Die peripapillären Karzinome.
Aktuelle Chir 10:403, 1975

81. RÜCKERT, K. und KÜMMERLE, F.
Totale Duodenopankreatektomie als Regeloperation beim Pankreaskarzinom.
Chirurg 49:162, 1978

82. RUILOVA, L.A. und HERSHEY, C.D.
Experience with 21 pancreaticoduodenectomies.
Arch Surg 111:27, 1976

83. SATO, T., SAITOH, Y., KOYAMA, K., WATANABE, K.
Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and the periampullary region.
Ann Surg 168:876, 1968

84. SATO, T., SAITOH, Y., NOTO, N., MATSUMO, S.
Factors influencing the late results of operation for carcinoma of the pancreas.
Am J Surg 136(5):582, 1978

85. SHAPIRO, T.M. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients.
Ann Surg 182:715, 1976

86. SIEDEK, M. Persönliche Mitteilung, 1980

87. SMITH, P.E., KREMENTZ, E.T., REED, R.J., BUFKIN, W.J.
An analysis of 600 patients with carcinoma of the pancreas.
Surg Gynecol Obstet 124:1288, 1967

88. SMITH, R. Progress in the surgical treatment of pancreatic disease.
Am J Surg 125:143, 1973

89. SPOHN, K., FUX, H.D., TEWES, G., HAHN, K.
Das Pankreas-Carcinom - Palliativ-Operationen.
Langenbecks Arch Chir 339:267, 1976

90. SPRATT, J.S.
Improving trends with pancreatoduodenectomy.
Am J Surg 131:239, 1976

91. SCHIRMEISTER, J. und KRAUTH, G.
Klinik und internistische Diagnostik des Pankreas-Carcinoms.
Langenbecks Arch Chir 339:259, 1975

92. SCHLICKE, C P. und BERGHAN, R.
Hypoglycemia due to islet cell tumor of the pancreas.
Am Surg 36:646, 1970

93. SCHMIDT, H.D., RÜCKERT, R., BRÜNNER, H.
Der maligne Verschlußikterus. Derzeitiger Stand der operativen Therapie.
Z Gastroenterol 15:89, 1977

94. SCHNEIDER, H.-G.
Die akute Panktreatitis und das Pankreaskarzinom.
Dissertationsarbeit, 1974
Chirurgische Universitätsklinik Bonn

95. STEPHENSON, L.W., BLACKSTONE, E.H., ALDRETE, J.A.
Radical resection for periampullary carcinomas: results in 53 patients.
Arch Surg 112:245, 1977

96. TAO, L.-C., HO, C.-S., McLOUGHLIN, M.J., McHATTIE, J.
Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the pancreas. Cytodiagnosis of pancreatic carcinoma.
Act Cytol 22(4):215, 1978

97. TATARYN, D.N., MacFARLANE, J.K., MURRAY, D., THOMSON, D.M.P.
Tube leukocyte adherence inhibition (LAI) assay in gastrointestinal (GIT) cancer.
Cancer 43(3):898, 1979

98. TOMPKINS, R K., HARDACRE, J.M., TZAGOURNIS, M., GREIDER, M.
Definitive diagnosis of insulin-secreting tumors of the pancreas.
Surg Gynecol Obstet 125:1069, 1967

99. TREDE, M., KERSTING, K.H., HOFFMEISTER, A.
Das Pankreaskopfkarzinom.
Diagnostik, chirurgische Indikation und Ergebnisse.
Munch med Wschr 119:617, 1977

100. VANCE, J.E., KITABCHI, A.E., BUCHANAN, K.D., STOLL, R.W., HOLLANDER, D., WOOD, F.C.
Hypersecretion of insulin, glucagon and gastrin in a kindred with multiple adenomatosis.
Diabetes 17:299, 1968

101. VERNER, J.V. und MORRISON, A.B.
Islet cell tumor and syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia.
Am J Med 25:374, 1958

102. VOSS, H., und HERRLINGER, R.
Pancreas.
Taschenbuch der Anatomie II
15. Aufl
Gustav Fischer Verlag - Stuttgart 1974

103. WALLRAFF, J. Die Bauchspeicheldrüse.
Leitfaden der Histologie des Menschen.
8. Aufl.
Urban & Schwarzberg
München-Berlin-Wien 1972

104. WARREN, K.W., CHOE, D.S., PLAZA, J., RELIHAN, M.
Results of radical resection for periampullary cancer.
Ann Surg 181:534, 1975

105. WEBSTER, D.J.T. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: a clinical study in a district general hospital.
Br J Surg 62:130, 1975

106. WOOD, R.A., HALL, A.W., MOOSSA, A.R., LEVIN, B., SKINNER, D.B.
Pancreatic cancer diagnosis: preliminary evaluation of a prospective study.
J Surg Res 21:113, 1977

107. WYNDER, E.L , MABUCHI, K., MARUCHI, N., FORTNER, J.G.
Epidemiology of cancer of the pancreas.
J Nat Cancer Inst 50:645, 1973

108. YOSHINAGA, T., OKUNO, G., SHINJI, Y., TSUJII, T , NISHIKAWA, M
Pancreatic A-cell tumor associated with severe diabetes mellitus.
Diabetes 15:709, 1966

109. ZOLLINGER, R M und ELLISON, E H
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann Surg 142:709, 1955

110. ZOLLINGER, R.M. Islet cell tumors of the pancreas and the alimentary tract.
Am J Surg 129:102, 1975

Herrn Privatdozenten Dr. med. M. Siedek
danke ich für die Überlassung des Themas
sowie für seine wertvollen Ratschläge.

L E B E N S L A U F

Persönliches:

Geboren am 12. März 1954 in Wesel als Sohn der Eheleute Paul Hermsen und seiner Frau Ilse geb. Knollmann.
Ein Bruder.
Verheiratet seit dem 17. August 1979 mit Anette Hermsen geb. Daude.

Schulbildung und Studiengang:

21. April 1960: Eingeschult in der Evangelischen Volksschule Wesel an der Böhlstraße.
23. Mai 1973: Abitur am Städtischen neusprachlichen Theodor-Heuss-Gymnasium Dinslaken.
Wintersemester 1973/74 bis Sommersemester 1979:
Studium der Zahnheilkunde an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.
Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 25. März 1975.
Zahnärztliche Vorprüfung am 9. März 1976.
Zahnärztliche Prüfung am 29. Juni 1979.
Approbation am 23. Juli 1979.